26

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1919 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques ROUILLARD
Ancien Interne des hôpitaux de Paris

ÉTUDES

SUR

L'UTILISATION DES SUCRES

DANS L'ORGANISME

Président : M. ACHARD, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (VIe)

1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	GOSSET
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU LEJARS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	JEANNIN	LERI	RICHAUD
BRANCA	JOUSSET (A.)	LOEPER	ROUSSY
CAMUS	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TANON
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
GOUGEROT	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GREGOIRE	LEQUEUX	RETTERER	VILLARET
GUENIOT	LEREBOULLET	RIBIERRE	ZIMMERN
GUILLAIN			

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A Monsieur le Docteur A. PISSAVY

Médecin de l'Hôpital Cochin

En témoignage de filiale affection.

A Monsieur le Docteur MAUCLAIRE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Chirurgien de la Charité

En témoignage d'affection
et de reconnaissance.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ACHARD

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage (1907-1908)

M. le Docteur ANDRÉ PETIT

M. le Professeur agrégé AUVRAY

M. le Professeur agrégé MORESTIN (*in memoriam*)

Externat

1908-1909. M. le Professeur QUÉNU

M. le Professeur P. DUVAL

1909-1910. M. le Professeur HUTINEL

M. le Professeur agrégé NOBÉCOURT

Internat provisoire

1910-1911. M. le Docteur PISSAVY

Internat

1911-1912. M. le Docteur QUEYRAT

1912-1913. M. le Docteur APERT

1913-1914. M. le Professeur agrégé H. CLAUDE

1914-1919. M. le Professeur ACHARD

A M. le Professeur BALTHAZARD

A MM. les Prof. agrégés LAIGNEL-LAVASTINE, CHEVASSU, GRÉGOIRE, DESMARETS, MOCQUOT, VILLARET

A MM. les Docteurs BABONNEIX, BOIDIN, BAUDOUIN, L. RAMOND, FOIX,
Médecins des Hôpitaux

A MM. les Docteurs CHEVRIER, SAUVÉ,
Chirurgiens des Hôpitaux

A MM. les Drs. PAISSEAU, TIXIER, MILHIT, DARRÉ, J. TROISIER, RENDU, DEMANCHE, M. PINARD, RIBOT, FLANDIN, DESBOUIS

ÉTUDES SUR

L'UTILISATION DES SUCRES

DANS L'ORGANISME

INTRODUCTION

L'utilisation des sucres dans l'organisme est encore imparfaitement connue. La résorption par le tube digestif, la fixation ou la destruction par les tissus, le rôle du système nerveux, du foie, du pancréas, des glandes à sécrétion interne, ne sont pas encore complètement élucidés. Pourtant, la question est d'une importance capitale pour le physiologiste, car les sucres représentent au moins la moitié de la valeur énergétique totale de la ration alimentaire, et constituent l'aliment essentiel du travail musculaire. Pour le pathologiste, la question n'est pas moins intéressante puisqu'elle domine toute la pathogénie du diabète et des glycosuries ; et pour comprendre les troubles du métabolisme hydro-carboné chez le diabétique, il faudrait connaître d'abord la destinée des sucres chez le sujet sain.

Ainsi le problème pathologique gagnera à être étudié à l'aide de recherches physiologiques, et nous ne

pouvons mieux faire que d'évoquer au début de ce travail la haute autorité de Cl. Bernard (1) : « Je me suis toujours efforcé de mettre en évidence les liens indissolubles qui unissent la physiologie et la pathologie. J'ai toujours cherché à montrer que les troubles divers de l'organisme ne sauraient être bien compris qu'à la condition d'avoir acquis des notions précises sur le mécanisme normal des fonctions physiologiques qui leur correspondent. L'étude de la glycogénie et du diabète est un nouvel exemple éclatant de la vérité de ce principe. »

PREMIÈRE PARTIE

Les étapes successives de l'utilisation des sucres dans l'organisme normal

Nous n'étudierons dans ce travail que les trois monosaccharides usuels: glycose, galactose, lévulose, les seuls qui sont fournis en quantité importante par les aliments, et qui sont assimilés directement par l'organisme.

Les disaccharides, au contraire, ne sont absorbés qu'après action des ferments digestifs, qui les désagrègent en petites molécules aisément diffusibles.

Pour chacun des trois monosaccharides, nous étudierons brièvement :

A) Sa nature chimique ;

B) Sa résorption par le tube digestif ;

C) Son absorption ;

D) Son apport au foie et sa fixation dans cet organe ;

E) L'hyperglycémie consécutive ;

F) La destinée du sucre dans l'organisme (combustion — fixation dans les tissus — formation de graisses — passage dans l'urine).

Nous étudierons ensuite la destinée de ces mêmes sucres injectés par voie intra-musculaire ou intra-veineuse.

CHAPITRE PREMIER

Le glycose

A) Sa nature chimique

Le glycose ou dextrose a pour formule $C^6H^{12}O^6$ ou

$$CH^2OH - (CHOH)^4 - COH$$

Il est une fois alcool primaire, quatre fois alcool secondaire, une fois aldéhyde ; il est dextrogyre, réducteur et fermentescible.

Il se trouve dans les fruits sucrés, et dans les organes animaux (foie, muscles).

B) Résorption des solutions de glycose

Dans l'estomac, la résorption des solutions de glycose varie suivant leur concentration. Carnot et Chassevant (2) ont montré que les solutions sucrées sont retenues dans l'estomac, par un réflexe pylorique, d'autant plus longtemps que leur concentration moléculaire est supérieure à celle des liquides de l'organisme. Si la concentration est faible, le pylore est rapidement franchi, l'absorption est nulle. Si la concentration est forte, les solutions demeurent

longtemps dans l'estomac, et subissent une modification de leur concentration moléculaire qui tend à les amener à l'hypotonie. Pfeiffer (3) à vu qu'une solution sucrée prend assez rapidement une concentration inférieure à celle du plasma sanguin (la paroi gastrique laissant filtrer de l'eau). Conhein (4) a noté également que l'absorption du glycose à travers la muqueuse stomacale est d'autant plus intense qu'il se trouve en solution plus concentrée, et que la solution est diluée par une exsudation d'eau dans la cavité gastrique.

Dans l'intestin grêle, la muqueuse absorbe l'eau plus vite que les substances dissoutes : la concentration de la solution augmente.

Les cellules épithéliales jouent un rôle actif dans ces phénomènes qui sont plus complexes que des phénomènes d'osmose : en introduisant dans l'anse intestinale isolée, chez un chien porteur d'une fistule de Vella, des solutions d'hexoses différents, quoique possédant la même formule chimique, on voit que l'absorption se produit avec une intensité et une rapidité inégales (Roger) (5). D'autre part si l'on détruit la vitalité des cellules intestinales par une solution de fluorure de sodium, ou si on interrompt la circulation artérielle, l'absorption se fait suivant les lois de l'osmose, comme au travers d'une membrane inerte.

Quoi qu'il en soit, la résorption du glucose est plus grande et plus rapide dans l'intestin que dans l'estomac.

D'après Lannois et Lépine, (6) elle est plus intense dans la partie inférieure de l'intestin grêle.

L'absorption des solutions de monasaccharides est totale à la fin de l'iléon (observations de fistules iléo-cœcales chez l'homme et chez le chien (Schmidt) (7), (Heile) (8) ; mais la muqueuse des colons a un pouvoir absorbant : Schœnborn (9) par des lavements glucosés, a pu provoquer de la glycosurie ; on peut admettre dans ce cas qu'une certaine partie du sucre a été entraînée par les veines hémorroïdales, mais on a constaté l'absorption chez des chiens sur lesquels un segment de côlon avait été isolé.

C) Absorption du glycose

L'absorption des sucres se fait principalement par la voie sanguine, par le réseau capillaire superficiel des papilles.

En période digestive, le sang de la veine porte a une teneur en sucre considérable : 4 o/oo (von Mering), 5 o/oo (Pavy) ; tandis que celui des veines sus-hépatiques n'en contient que 1 o/oo.

Le rôle de l'hypertension portale, réalisée par ligature des veines mésentériques, ne paraît pas négligeable. M. Baudouin (10), après laparotomie sur le chien, isole des segments d'intestin grêle de 15 à 20 centimètres ; introduisant dans le canal intestinal par de fines aiguilles, 10 centimètres cubes de solution de glucose à 5 o/o, il fait l'excision des segments après un temps variable, recueille le contenu, lave

à l'eau distillée, et dose le sucre dans le mélange ; au bout de dix minutes, il ne retrouve que des traces. Si, avant d'injecter le glucose, on a posé des ligatures sur les veines mésentériques, on retrouve, au contraire, même longtemps après, une grande quantité de sucre. Donc, à l'état normal, l'absorption du sucre est rapide et complète ; elle se fait mal et lentement à l'état pathologique, dans l'hypertension portale.

D'après Naunyn (11) une forte partie du sucre ingéré est absorbé par les voies lymphatiques, et cette partie échappant à l'action fixatrice du foie, provoquerait l'hyperglycémie et la glycosurie.

D'après Ginsberg (12) lorsqu'on introduit une solution sucrée étendue dans l'intestin, le chyle renferme jusqu'à 4 o/oo de glucose. D'après Schlesinger (13) chez un animal auquel on lie le canal thoracique, on n'obtient pas de glycosurie avec 80 gr. de glucose, alors qu'avant cette ligature le chien ne tolérait que 50 grammes à peine.

Cependant, d'après von Mering (14) la teneur du chyle en glucose est égale chez le chien, après un repas de viande ou après un repas d'amidon et de sucre.

D) Fixation du glycose dans le foie

Le foie s'enrichit en glycogène après absorption de glycose.

Cette notion a été établie par de très nombreuses

expériences : la plus simple consiste à faire jeûner longtemps des animaux (lapins ou chiens), à les soumettre ensuite à un travail intensif pour réduire au minimum la teneur du foie et de l'organisme en général en glycogène ; puis à la moitié des animaux, on fournit une alimentation très sucrée ; on voit dans les heures suivantes une augmentation considérable de leur glycogène hépatique, soit par l'examen microscopique, soit par le dosage chimique. Cette expérience nécessite l'étude de nombreux animaux témoins, en raison des variations individuelles du taux du glycogène dans l'inanition.

L'expérience de glycogénèse la plus convaincante est celle qui réalise un apport direct de glycose au foie. Grube (15) se servant de l'appareil à perfusion de Brodie, fait circuler dans le foie d'un chat du sang de mouton chargé de glucose : il observe un enrichissement en glycogène. D'autre part, isolant, par section de l'isthme, les deux lobes bien distincts d'un foie de tortue, il a fait passer, pendant deux heures, dans l'un de ces lobes, du sang ou du liquide de Ringer glucosé à 10 o/o : il observe, ici encore, un léger enrichissement en glycogène par rapport au lobe témoin. Grube a aussi réalisé une double circulation dans le foie de tortue, alimentant séparément chacun des lobes.

Ces expériences ont été reprises chez le chien par de Meyer (16) qui a obtenu des résultats comparables dans les conditions les plus rigoureuses : il réalise dans les deux portions du foie des circulations abso-

lument identiques, et le lobe témoin subit vraiment une irrigation semblable à celle du lobe parcouru par la solution glucosée.

En outre le glucose est dissous dans du sérum de Locke, et non pas dans du sang, pour ne pas introduire dans le foie, en même temps que le sucre, les substances albuminoïdes, hydro-carbonées ou graisseuses du plasma.

Du glucose parvenu au foie, une partie est donc transformée en glycogène ; la destinée de ce glycogène est d'être à nouveau transformé en glycose pour être livré à l'organisme : cette transformation est opérée par une amylase hépatique, produit de sécrétion propre du foie.

E) Passage du glycose dans le sang

Assurément une partie du glucose parvenu au foie y est retenue et fixée sous forme de glycogène, mais le foie n'est pas une barrière parfaite capable de retenir tout le glucose absorbé. Cette notion classique reposait sur l'expérience de Claude Bernard (17).

« Si nous injectons dans la jugulaire d'un chien 10 grammes de glucose dissous dans 30 grammes d'eau tiède, nous voyons que cette substance déborde et passe dans l'urine, ainsi que cela a lieu chez un diabétique. Mais si au lieu d'injecter la solution par la veine jugulaire, nous faisons, avec les précautions convenables, l'injection par la branche rectale de la veine porte, nous constatons que le sucre ne passe

rait plus dans les urines lors même qu'on augmenterait la dose. Le foie a donc agi dans ce cas comme une sorte de barrière qui a retenu le sucre et l'a empêché de se montrer en aussi forte proportion dans le torrent circulatoire. »

M. Roger défend cette opinion : « Sans la barrière hépatique, la richesse glycosique du sang varierait constamment : il y aurait des diminutions rapides pendant le jeûne, des augmentations brusques suivies d'élimination, c'est-à-dire de glycosurie après les repas. Grâce à l'intervention du foie, la teneur en sucre, qui suivant l'alimentation varie dans la veine porte, reste fixe et immuable dans la circulation générale » (5).

C'est sur cette conception du foie-barrière que l'on a fondé l'épreuve de la glycosurie alimentaire.

Or de nombreux travaux ont montré qu'après ingestion de glucose, la glycémie générale ne reste pas constante.

M. Baudouin, dans sa thèse, a très bien montré que « chez tout sujet sain, il y a après ingestion de glucose, ou d'hydrates de carbone, une hyperglycémie expérimentale très nette » (10).

Il utilisait à cet effet une dose de 150 grammes de glucose ; mais l'ingestion de 100, 40, et même 20 grammes de glucose, suffit, comme nous le verrons, à déterminer l'hyperglycémie. Cette augmentation de la teneur du sang en sucre est manifeste quelques minutes après l'ingestion, et persiste d'une demi-

heure à trois ou quatre heures suivant les doses employées.

Cette hyperglycémie expérimentale a été observée également chez l'animal. Gunnar Boë (18) l'a notée chez le lapin après ingestion de 1 à 10 grammes de glucose ; il l'a trouvée plusforte chez l'animal inanitié que chez l'animal à jeun.

Donc le foie, auquel le sucre parvient par la veine porte, en met une partie en réserve, et en rejette aussitôt dans la circulation une autre partie.

Nous ignorons quelles sont les quantités respectives de sucre mis en réserve, et de sucre rejeté dans la circulation.

Peut-on admettre, pour expliquer cette hyperglycémie, que la barrière hépatique ait été « forcée » ? Sans doute si l'on injecte lentement par un rameau de la veine porte, une solution étendue de glucose, la totalité du sucre est retenue par le foie, tandis qu'une injection poussée brusquement est suivie de glycosurie et surtout si la solution est concentrée.

Mais à supposer que le foie soit débordé par l'afflux brusque de 150 grammes de glucose, on ne peut guère penser qu'il le soit après ingestion de 20 ou 25 grammes ; il faut donc admettre que l'hyperglycémie ainsi réalisée n'est nullement un phénomène pathologique.

F) **Destinée du sucre après son passage dans le sang**

1° *Une partie du sucre est détruite par combustion.*

Les recherches faites sur le quotient respiratoire,

notamment par Hanriot et Richet (19) ont bien mis ce fait en évidence.

Les hydrates de carbone, de par leur constitution chimique, combinent tout leur oxygène et tout leur hydrogène pour former de l'eau, et empruntent au milieu extérieur la quantité d'oxygène nécessaire à la combustion du carbone.

Cette combustion se fait de façon qu'un volume d'oxygène donne naissance à un volume de gaz carbonique :

$$C^6H^{12}O^6 + 6\ O^2 = 6\ CO^2 + 6\ H^2O$$

Le glucose est brûlé dans les tissus du sujet normal, et cette combustion se traduit par une augmentation du gaz carbonique exhalé. Au contraire, chez les diabétiques, l'ingestion d'hydrates de carbone n'augmente pas la quantité de gaz carbonique exhalé ; donc le glucose n'est pas brûlé chez eux comme chez les sujets normaux.

MM. Achard et Desbouis (20) ont poursuivi cette étude à l'aide d'une méthode qui est assez facilement applicable à la clinique.

Le malade étant mis à jeun et dans un état d'immobilité absolue, on le fait respirer dans une soupape métallique de Tissot, le nez obturé par une pince. De la soupape de Tissot, part, du côté de l'échappement, un tube de caoutchouc qui se rend dans un flacon à large ouverture, d'une capacité de 10 litres environ. Le bouchon du flacon est percé d'orifices d'où partent un gros tube allant à un spiro-

mètre, et deux tubes plus minces, dont l'un se rend à un ballon de caoutchouc servant de régulateur de pression, et dont l'autre constitue la prise de gaz pour les analyses.

Le dosage des gaz expirés est pratiqué au moyen de l'appareil de Haldane : on absorbe le gaz carbonique à l'aide d'une solution de potasse, et l'oxygène par un mélange d'acide pyrogallique et de potasse (Desbouis) (21).

« En employant chez des sujets à jeun et au repos complet, 20 grammes de glucose en ingestion, on est certain de voir le quotient respiratoire s'élever » (Desbouis). L'élévation du taux de gaz carbonique est manifeste après trente à quarante-cinq minutes.

MM. Achard et Desbouis ont également fait usage d'une autre méthode destinée à étudier les variations se produisant dans les gaz du sang après ingestion de glucose. Dans ce but ils ont utilisé un appareil imaginé par Haldane et Barcroft, qui consiste en un réservoir de verre plongeant dans une cuve à eau, permettant d'opérer à température constante; le réservoir reçoit le sang que l'on a fait laquer dans l'eau ammoniacale ; dans le réservoir est suspendue une coupelle destinée à contenir les réactifs, une solution de ferricyanure de potassium à saturation pour faire dégager l'oxygène, et une solution d'acide phosphorique à 15 o/o pour faire dégager le gaz carbonique. Le réservoir communique avec un tube dans lequel se fera le dégagement gazeux sous un volume que l'on maintient constant au moyen d'une

vis appuyant sur une ampoule de caoutchouc; le dégagement gazeux est mesuré alors par la pression d'eau nécessaire à maintenir le gaz sous ce volume constant (Desbouis).

« A la suite d'une ingestion de 40 grammes de glucose, on a pu constater une élévation nette du taux de l'acide carbonique dans le sang veineux ; cette élévation ne se produit pas chez les diabétiques » Desbouis (21).

Glycolyse in vivo. — Toutes ces expériences démontrent la réalité de la glycolyse par l'organisme vivant, dans des conditions de santé normale.

On sait qu'elle s'effectue dans les organes périphériques : le sang artériel contient plus de sucre que le sang veineux (Chauveau) (22). M. Lépine (23) admet que le sang perd un dixième de ses matières sucrées en traversant les capillaires.

La glycolyse est-elle un phénomène d'oxydation ? C'est l'opinion d'A. Gautier (24). On sait d'ailleurs que l'asphyxie produit une hyperglycémie considérable capable d'entraîner la glycosurie. Dastre (25) soumettant un chien à l'asphyxie rapide, par respiration dans l'air confiné, note une élévation du sucre sanguin de 1 gr. 28 à 2 gr. 53. Cependant M. Lépine remarque que le sérum sanguin, malgré la présence d'une oxydase, est dépourvu de tout pouvoir glycolytique, et il conclut que « la glycolyse est autre chose qu'une oxydation ; le phénomène essentiel qui la caractérise est un dédoublement de la molécule de

sucre, dans lequel l'oxygène n'intervient pas d'une manière nécessaire » (23).

Parmi les auteurs qui admettent l'oxydation du glucose, les uns pensent qu'il s'agit d'une oxydation directe sans dédoublement préalable : ils se fondent sur la présence constante d'acide glycuronique dans le sang : or cet acide dérive du glucose par simple oxydation d'un chaînon alcoolique en un groupement acide :

$$COH.(CHOH)^4.CH^2OH + O^2 = COH.(CHOH)^4.COOH + H^2O$$

D'autres auteurs pensent que l'oxydation du glycose se fait après dédoublement préalable ; ils constatent que « le muscle, dont le travail est alimenté par le glycose, peut fournir des contractions prolongées dans un milieu exempt d'oxygène, ce qui implique que l'énergie nécessaire à ce travail a été fournie non par l'oxydation, mais par des dédoublements du sucre » (Lambling) (26). Un muscle détaché de l'animal, et qui ne contient plus d'oxygène pouvant être enlevé par le vide, fournit encore pendant longtemps dans une atmosphère exempte d'oxygène des contractions énergiques et dégage de l'acide carbonique, en même temps qu'il s'enrichit en acide lactique.

Déjà Claude Bernard (27) assimilait la glycolyse à la fermention lactique.

Pour Stoklasa (28) il s'agit d'une fermentation alcoolique : l'alcool éther permet d'extraire des sucs

de divers organes, une diastase ou un mélange de diastases, qui produit la fermentation alcoolique dans une solution stérilisée de glucose.

Mayer (29) et Hildebrandt (30) admettent un dédoublement avec formation d'acide oxalique :

$$COH - (CHOH)^4 - CH^2OH + 9\,O = 3\,HCO^2 - CO^2H + 3H^2O$$

En effet, si des lapins nourris à l'avoine, et qui éliminent par l'urine quelques milligrammes d'acide oxalique, reçoivent par ingestion 30 grammes de glycose, la quantité d'acide oxalique éliminée est décuplée.

M. Roger (5) considère comme douteuse la production d'alcool ; il admet la formation, aux dépens du sucre, d'acide acétique, formique, lactique :

$$C^6H^{12}O^6 = 2C^3H^6O^3 \text{ (acide lactique).}$$
$$C^3H^6O^3 = C^2H^5OH + CO^2 \text{ (alcool éthylique).}$$
$$C^2H^5OH + 2O = C^2H^4O^2 + O \text{ (acide acétique).}$$
$$C^2H^4O^2 = CH^4 + CO^2 \text{ (méthane).}$$
$$CH^4 + 3O = CO^2H^2 + H^2O \text{ (acide formique).}$$
$$CO^2H^2 + O = CO^2 + H^2O.$$

Ainsi donc le mécanisme intime et les produits intermédiaires de la glycolyse sont imparfaitement connus ; la nature de l'agent glycolysant est discutée comme nous le verrons plus loin ; mais le résultat est hors de doute : le sucre du sang circulant est brûlé : il est réduit en acide carbonique et eau. Telle est la destinée du sucre dans l'organisme animal ; inversement, les végétaux, par leur fonction chlorophyl-

lienne qui leur permet d'utiliser les radiations solaires, peuvent fabriquer leurs réserves sucrées à partir de l'acide carboniqne et de l'eau (Bierry (31).

Glycolyse in vitro. — La glycolyse *in vitro* est-elle identique à la glycolyse *in vivo* ?

Claude Bernard le premier a montré que le sang issu des vaisseaux perd son sucre en quelques heures ; voici des chiffres obtenus avec du sang artériel :

Au moment de la sortie du vaisseau :	1 gr. 07 par litre.
Après 10 minutes.....	1 gr. 01
Après 36 —	0 gr. 88
Après 5 heures.....	0 gr. 44
Après 24 —	0 gr.

Pendant les premiers instants le sang s'enrichit en sucre ; ce fait s'explique, d'après Lépine, parce que la glycolyse a détruit moins de sucre immédiat qu'il ne s'en est dégagé aux dépens du sucre virtuel.

La glycolyse *in vitro* s'accompagne d'un dégagement de CO^2 : c'est l'opinion de Kraus (32) et de Lépine (23).

De plus, de nombreux auteurs ont établi la production d'acide lactique : Fries (33) écrit : « Si on laisse du sang humain à 40 degrés pendant deux heures, on observe une augmentation importante d'acide lactique » et Slosse (34) : « le processus glycolytique apparaît comme un simple dédoublement du glucose en acide lactique ».

Chelle et Mauriac (35) ont également conclu à la transformation du glucose en acide lactique dans l'auto-glycolyse du sang ; leur méthode de dosage

des hydrates de carbone et de l'acide lactique du sang est basée sur la propriété des hydrates de carbone, traités par SO^4H^2, de donner des composés furfuroliques susceptibles de se combiner aux phénols et de fournir des colorations variées. Effectuant des dosages à des moments divers, sur un sang donné, ils voient que le glucose disparaît peu à peu, et que l'acide lactique augmente : tout se passe comme si 1 gramme de glucose, en se dédoublant, donnait 1 gramme d'acide lactique ; le total glucose + acide lactique reste en effet à peu près constant aux divers moments du dosage ; on peut penser que l'acide lactique est le produit intégral de la dégradation du glucose.

Enfin Bierry et Portier (36) au cours de glycolyses aseptiques, ont obtenu aussi de l'acide lactique.

Parmi les conditions qui modifient la glycolyse *in vitro*, notons l'ébullition et la congélation du sang qui ont une action empêchante, les alcalis qui la favorisent. Une température de 55 degrés la supprime ; la température optima est de 40 degrés.

Lépine prouve qu'un litre de sang normal, à 40 degrés, perd 30 o/o de son sucre immédiat en une heure et environ 1 gr. 1/2 de sucre en douze heures. Cette destruction est d'autant plus forte que la glycémie est plus élevée ; chaque gramme de sucre en plus par litre augmente d'environ une fois et demie la perte en glucose (23).

Cette opinion a été confirmée par Vandeput (37) qui, étudiant la glycolyse dans des sangs enrichis artificiellement en glucose, a observé dans ces cas

une augmentation nette de la glycolyse et admet que « l'enrichissement du sang en sucre constitue pour le ferment glycolytique une excitation. » Les chiffres suivants sont très démonstratifs :

	Avant glycolyse	Après glycolyse	Perte absolue
Sang normal.....	1 gr. 26	1 gr. 03	0 gr. 23
Sang enrichi.....	2 gr. 26	1 gr. 91	0 gr. 35
—	3 gr. 27	2 gr. 55	0 gr. 72
—	4 gr. 28	3 gr. 72	0 gr. 56
—	5 gr. 29	4 gr. 48	0 gr. 80
—	6 gr. 29	5 gr. 13	1 gr. 16

La glycolyse *in vitro* est un processus aérobie ; Lépine et Barral (38) montrent que le sang défibriné à l'abri de l'oxygène, et maintenu à 39 degrés à l'abri de l'oxygène, ne perd que très peu de son sucre.

La glycolyse paraît due à un ferment glycolytique ; en effet une température de 55 degrés, le fluorure de sodium à 2 o/o, l'extrait de têtes de sangsues la suppriment.

Le sérum n'est pas glycolytique ; ils ne perd pas son sucre à la température ordinaire de 39-40 degrés, si on l'obtient exempt d'éléments figurés par centrifugation ou filtration à la bougie. Cette constatation prouve que le ferment provient des globules blancs. Une expérience de Lépine est assez démonstrative : « Si l'on centrifuge du sang normal, et qu'on retire, avec une pipette, quelques centimètres cubes de la partie supérieure du sérum, et autant de la partie tout à fait inférieure, la plus rapprochée des globules,

on trouve toujours que cette dernière est la moins sucrée. Il est aussi très fréquent qu'il y ait moins de sucre dans la couche supérieure des globules rouges que dans la couche inférieure. Or la partie inférieure du sérum et la couche supérieure des globules rouges ont ceci de commun qu'elles sont en contact avec les globules blancs. Voilà une raison de penser que le glycolyse dans le sang est essentiellement sous la dépendance des globules blancs » (23). C'est là une question que nous étudierons à nouveau plus tard.

Les travaux de M. Lépine ont fourni des précisions fort importantes en ce qui concerne la glycolyse *in vitro ;* mais il n'est pas encore démontré qu'elle soit comparable à la glycolyse *in vivo*. Sans doute on peut dire, avec MM. Achard et Weill (39) que les résultats de la glycolyse *in vivo* et *in vitro* marchent dans le même sens, sans se maintenir toutefois dans un parallélisme absolu, mais M. Lépine reconnaît lui-même que la glycolyse dans les capillaires, qu'il nous importe surtout de connaître, ne dépend pas exclusivement du pouvoir glycolytique du sang ; bien d'autres facteurs interviennent.

2° *Une partie du sucre sanguin est fixée dans les muscles*

Cette fixation s'effectue après une transformation chimique qui le fait passer à l'état de glycogène. La réserve de glycogène musculaire ne sert pas à l'organisme entier comme la réserve de glycogène hépatique ; elle sert uniquement au muscle qui le con-

somme sur place pendant ses contractions. Cette réserve musculaire est importante ; Schondorf (40) trouve chez des chiens sacrifiés après ingestion d'une forte ration d'albumine et de sucre :

Pour le foie : 38 o/o.

Pour les muscles : 44 o/o du glycogéne total.

3° *Une partie du sucre sanguin sert à l'élaboration de matières grasses*

Cette dernière transformation est admise depuis les expériences de Ch. Richet et Hanriot (19) qui, après des repas riches en hydrates de carbone, ont vu le quotient respiratoire égal et même supérieur à l'unité. L'acide carbonique exhalé étant plus abondant que l'oxygène qui serait nécessaire pour le former, on en conclut qu'une partie de cet acide carbonique provient de réactions où l'oxygène extérieur n'intervient pas, et l'on admet la formation de corps gras sans oxydation, avec dégagement de CO^2, aux dépens du glycose.

$$13\ C^6H^{12}O^6 = C^{55}H^{104}O^6 + 23\ CO^2 + 26\ H^2O$$

4° *Une partie du sucre sanguin peut passer dans l'urine.*

Dans les conditions normales, on peut observer de la glycosurie après ingestion d'une quantité considérable de glucose (au moins 200 grammes) ; la part de glucose qui n'a pas été fixée par le foie, ni brûlée, ni transformée, peut passer dans l'urine. On

voit donc que la glycosurie, dans les conditions normales, n'est que la conséquence extrême de l'insuffisance de l'utilisation du glycose dans l'organisme » (Achard) (41).

CHAPITRE II

Le galactose

Le galactose est un sucre dextrogyre, réducteur est fermentescible ; c'est un aldose. La formule développée est :

$$COH\,(CHOH)^4\,CH^2OH$$

En ce qui concerne la résorption des solutions de galactose par le tube digestif, Nagano (42), qui a étudié comparativement les divers monosaccharides, trouve la même vitesse de résorption pour le galactose et pour le glycose.

Absorbé par la voie sanguine, il se transforme en glycogène dans le foie ; Carl Voit (43) et Cremer (44) faisant ingérer du galactose à des lapins et à des poulets n'avaient pas observé une augmentation nette du glycogène hépatique ; mais Weinland (45) chez le lapin, l'a observée, et surtout Grube (15) par ses expériences de circulation artificielle, l'a nettement démontrée.

L'hyperglycémie, après ingestion de 100 grammes,

ou seulement de 25 grammes de galactose, a été observée par divers auteurs.

Quant à sa combustion, elle a été notée par Desbouis qui après ingestion de 20 grammes, a vu chez les sujets normaux une augmentation nette du CO exhalé (21).

CPAPITRE III

Le Lévulose

Le lévulose, sucre des fruits et du miel, est également fermentescible et réducteur, mais lévogyre ; c'est une cétose :

$$CH^2OH - CO - (CHOH)^3 - CH^2OH$$

Sa résorption dans l'intestin est plus lente que celle du glycose.

Apporté au foie par la veine porte, il augmente légèrement la teneur du foie en glycogène (Voit) (43), (Cremer) (44), (Grube) (15). L'inuline, polysaccharide, qui par dissociation donne exclusivement du lévulose, augmente aussi le glycogène hépatique.

La transformation du lévulose en glycogène dans le foie a donné lieu à des discussions. En effet, l'on peut se représenter facilement la transformation du glucose en glycogène, ce dernier étant l'anhydride du

glucose ; mais le lévulose qui est une cétose, et qui est lévogyre, donne-t-il un glycogène identique à celui qui provient du glycose? On s'est demandé si les cellules épithéliales de l'intestin grêle remaniaient les monosaccharides différents du glucose pour les ramener à cet état, mais aucune expérience ne légitime cette hypothèse.

En fait, Pflüger (46) a étudié des chiens, qui après inanition prolongée, étaient nourris avec de la chair de cabillaud (presque totalement exempte de polysaccharides), mélangée à du lévulose : il a noté consécutivement dans le foie une forte quantité de glycogène dextrogyre. C'est là un fait expérimental dont nous verrons plus tard l'interprétation.

L'ingestion de lévulose est suivie d'hyperglycémie. Bang (47) et Schirokauer (48) ont noté ce fait : une heure après l'ingestion de 100 grammes de lévulose, ce dernier auteur trouve des hyperglycémies allant de 1,2 o/oo à 1,7 o/oo.

La lévulolyse *in vivo* est comparable à la glycolyse (Achard et Desbouis). Quant à la lévulolyse *in vitro*, elle a été étudiée par Portier (49) qui a constaté qu'un sang enrichi artificiellement avec du lévulose, le détruisait en quelques heures, aussi bien que du glycose.

CHAPITRE IV

Injections intra-musculaires ou intra-veineuses de solutions sucrées

Si, pour faire absorber le sucre, on utilise les injections intra-musculaires ou intra-veineuses, on réalise des conditions très différentes, car on évite les causes d'erreur provenant soit des troubles de la résorption gastro-intestinale, soit des troubles du fonctionnement hépatique.

Après une injection intra-musculaire ou intra-veineuse de 10 grammes de glycose, le sang s'enrichit en sucre. Cette hyperglycémie est manifeste deux à trois minutes après l'injection ; elle dure plusieurs heures et disparaît ensuite, faisant place très souvent à une hypoglycémie.

D'après Pavy (50) le glucose, directement assimilable, donne une hyperglycémie plus faible que le saccharose ou le lactose.

MM. Achard et Desbouis, à l'aide des appareils que nous avons décrits plus haut, ont montré que chez un sujet normal, après injection intra-musculaire de 6 grammes de glycose, le quotient respiratoire s'élève, et que l'acide carbonique contenu dans le sang augmente parallèlement : il n'en est pas de même chez les diabétiques.

Antérieurement Butte (51) avait noté chez les chiens, après injection intra-veineuse de 4 grammes par kilo, une augmentation sensible de l'acide carbonique exhalé.

En ce qui concerne le passage du glycose dans l'urine, après injections intra-musculaires ou intra-veineuses, nous possédons de nombreux documents. MM. Achard et Weill (39) ont montré qu'on peut injecter à un sujet normal 40 grammes de glucose sans produire de glycosurie ; et Fr. Voit (53) après une injection de 60 grammes, n'a trouvé que des traces de glucose dans l'urine. Donc les tissus peuvent, dans des conditions normales, retenir et utiliser une grosse quantité de glycose.

La glycosurie peut être obtenue chez l'homme ou chez l'animal, à l'état sain :

1° Si l'on injecte une forte quantité de glycose. Après injection intra-veineuse de 10 grammes par kilo chez le chien, Lépine observe une glycosurie durant quarante-huit heures ; après injection de 4 grammes par kilo, la glycosurie dure ving-quatre heures (23).

2° Si l'injection est poussée rapidement. Lépine (23) observe la glycosurie dans la moitié des cas, en injectant par les veines un gramme de glycose par kilog en solution isotonique ou légèrement hypertonique, à la vitesse de 0 gr. 05 par minute.

D'après Woodyatt et Sansum (54) la concentration de la solution a beaucoup moins d'importance que la rapidité d'injection ; la vitesse maxima avec

laquelle on peut procéder chez le lapin sans produire la glycosurie est d'environ 0 gr. 85 par kilo et par heure. Chez l'homme on a trouvé des chiffres à peu près comparables.

Quand la glycosurie se produit, elle persiste même après la fin de l'hyperglycémie provoquée.

Les injections intra-musculaires ou intra-veineuses de galactose ou de lévulose sont comparables à celles de glycose ; cependant 20 ou 30 grammes de galactose suffisent à faire apparaître des traces de sucre réducteur dans l'urine, tandis que 40 ou 50 grammes de lévulose ne suffisent pas, en général, chez le sujet normal.

DEUXIÈME PARTIE

Etude des fonctions organiques qui concourent à l'utilisation des sucres

Après ce bref exposé des destinées du sucre dans l'organisme, nous étudierons les rôles complexes que jouent dans cette utilisation les principaux organes, les glandes à sécrétion interne et les tissus.

CHAPITRE PREMIER

La non-utilisation des sucres est un trouble de la nutrition générale

Rappelons tout d'abord l'expérience fondamentale d'Hanriot (19) : après ingestion de glycose, le quotient respiratoire s'élève chez les sujets normaux ; il ne s'élève plus chez les sujets diabétiques.

Rappelons aussi celle de MM. Achard et Weill

(39) : En introduisant 10 grammes de glycose sous la peau de manière à le faire passer dans la circulation générale, le foie étant mis « hors circuit », on voit chez certains sujets seulement se produire la glycosurie. Les rôles de l'absorption digestive et du fonctionnement hépatique sont de cette manière écartés ; celui du rein est le plus souvent négligeable ; celui des tissus prédomine en tout cas de beaucoup. A la suite de cette injection de glycose, les sujets normaux n'ont pas de glycosurie ; seuls, en présentent les « insuffisants glycolytiques ».

Rappelons enfin les travaux de MM. Achard et Desbouis : Après l'ingestion de 20 grammes de glycose, ou l'injection intra-musculaire de 6 grammes de glycose, l'acide carbonique exhalé augmente, en même temps que l'acide carbonique du sang, chez les sujets normaux. Chez les diabétiques et les autres insuffisants glycolytiques, on n'observe pas ces augmentations.

L'insuffisance glycolytique (Achard) est un trouble de la nutrition générale, qui affecte le métabolisme des hydrates de carbone. Il est à son maximum dans le diabète ; des états morbides, bien différents par leur évolution clinique, ont du moins comme symptômes constants la glycosurie permanente, l'hyperglycémie, la polydypsie, la polyurie, la polyphagie, et l'insuffisance glycolytique permanente.

Dans les phases de rémission, lorsque, spontanément ou sous l'effet du régime, la glycosurie a disparu chez le diabétique, l'injection de glycose la fait

reparaître momentanément, et produit même un surcroît de glycosurie qui dépasse de beaucoup la dose injectée ; il semble que, sous cette influence, les tissus perdent le peu qui leur restait d'aptitude glycolytique (Achard).

Dans les phases de rémission, quand la glycosurie a disparu, l'insuffisance glycolytique (mesurée par l'épreuve du quotient respiratoire) persiste.

L'insuffisance glycolytique n'existe pas seulement chez les diabétiques glycosuriques, mais aussi chez certains sujets d'apparence floride, gras sans être tout à fait obèses, fort mangeurs, alcooliques pour la plupart, et porteurs des attributs dits arthritiques (indurations artérielles, varicosités de la face, hémorroïdes, épistaxis fréquentes, migraine et céphalalgie). Ce sont des diabétiques frustes : ils n'ont pas de glycosurie spontanée (Achard et Weill (39). Cet état peut être le stade préglycosurique du diabète et la maladie peut se compléter plus tard par l'établissement d'une glycosurie permanente ; ou bien c'est une période de rémission au cours d'un diabète glycosurique.

L'insuffisance glycolytique existe aussi de façon transitoire dans nombre de maladies aiguës ou chroniques. MM. Achard et Weill l'ont observée dans certaines cachexies tuberculeuses et cancéreuses, dans le myxœdème et la maladie de Basedow, chez certains tabétiques.

MM. Achard et Lœper (55) l'ont notée également à la période d'état des maladies aiguës : pneumonie,

rhumatisme articulaire fébrile. Enfin MM. Achard et Desbouis l'ont rencontrée dans la fièvre typhoïde, dans la dysenterie, dans la tuberculose aiguë, dans la syphilis secondaire, au cours d'une amygdalite aiguë et d'une colique saturnine (20).

Nous pouvons conclure que : « c'est un trouble général de la nutrition ; porté à son maximum dans le diabète, il existe à un moindre degré chez nombre de malades atteints d'affections aiguës ou chroniques. Ainsi l'un des troubles fondamentaux du diabète se relie étroitement, par toute une chaîne de faits intermédiaires, aux désordres nutritifs observés communément dans les maladies les plus diverses » (Achard).

Si le diabétique n'utilise pas le glycose, il peut utiliser des corps très voisins, différant du glycose par une légère modification dans le sens d'une oxydation plus avancée, ou par la fixation d'un radical quelconque sur un maillon de la chaîne carbonée : tels sont l'acide glycuronique, l'acide glyconique, l'acide saccharique, l'acide mucique, enfin la glycosamine. On peut conclure, avec Lambling (26), que l'organisme du diabétique a conservé les diastases nécessaires à l'oxydation des produits de dédoublement du sucre, et est dépourvu de celles qui opèrent ce dédoublement.

Quant aux autres monosaccharides (galactose et lévulose), les diabétiques pensent les utiliser (Achard et Weill) (39). MM. Achard et Desbouis l'ont démontré à nouveau par l'étude du quotient respiratoire : chez des diabétiques glycosuriques, l'injection intra-

musculaire de 8 grammes de galactose ou de 6 gr. de lévulose provoque une augmentation nette du CO^2 exhalé ; il en est de même après l'ingestion de 20 grammes de galactose (Desbouis) (21).

Ces constatations expérimentales confirment les observations cliniques de Bouchardat (56), Külz (57), Naunyn (58), von Noorden (59) qui ont montré que des diabétiques peuvent parfois tolérer jusqu'à 90 ou 100 grammes de lévulose sans présenter une augmentation de leur glycosurie.

CHAPITRE II

La non-utilisation des sucres est-elle due à un trouble du fonctionnement hépatique ?

Ce que nous venons de dire de l'insuffisance glycolytique (inaptitude des tissus à brûler le sucre) explique les réserves que nous devons faire sur l'importance prépondérante qu'on a souvent attribuée au foie dans l'utilisation des sucres.

A) Glycosurie alimentaire

L'épreuve de la glycosurie alimentaire a été fort discutée dans ces dernières années. Certains auteurs lui attribuent une grande valeur pour le diagnostic

de l'insuffisance hépatique ; d'autres font des réserves. En fait elle est sujette à de multiples causes d'erreur, qui tiennent à la nature du sucre ingéré, à l'inconstance de l'absorption intestinale, aux altérations de la perméabilité rénale, et surtout aux modifications du pouvoir glycolytique des tissus. M. Baudouin (10) insiste également sur la fréquence des réactions douteuses.

La glycosurie alimentaire manque souvent dans des cirrhoses avancées, où une altération grave des cellules hépatiques paraît probable ; en revanche on l'observe très fréquemment dans des affections où le foie paraît *a priori* peu atteint, et où la veine porte n'est pas oblitérée ; on l'a notée en effet dans des maladies aiguës, fébriles (pneumonie, fièvre typhoïde, scarlatine, rhumatisme articulaire aigu), dans l'intoxication alcoolique aiguë ou chronique, chez des obèses, chez des basedowiens ; or, dans ces états, l'insuffisance glycolytique est très fréquente.

Ces objections faites à l'épreuve de la glycosurie alimentaire sont appuyées par des considérations expérimentales. Les partisans de l'épreuve pensent que le foie a été incapable de fixer tout le sucre ingéré. Des chiens à fistule d'Eck devraient donc présenter de la glycosurie après des repas riches en hydrates de carbone. Or ces animaux, après ingestion de 400 grammes d'amidon, n'ont pas plus de glycosurie que des chiens sains (Lambling) (26). Leur tolérance vis-à-vis des sucres solubles est moins grande que celle des chiens normaux, mais elle est

encore élevée (5 grammes de glycose par kilogr. au lieu de 9 à 10). Donc il n'est pas démontré que le foie remplisse une fonction spécifique dans la fixation des hydrates de carbone. Chez ces animaux, la fixation du sucre à l'état de glycogène musculaire, la destruction par les tissus, sa transformation en graisse, ont pu se faire en l'absence du foie, et la glycosurie ne s'est pas produite.

Sans doute dans un cas d'intoxication phosphorée aiguë, von Jacksh (60) a observé après ingestion de 100 grammes de glycose une glycosurie de 20 grammes et d'autre part M. Delezenne (61), puis M. M. Bierry et Mayer (62) ont déterminé chez le chien, par injection de sérum hépatotoxique, une légère glycosurie alimentaire. Mais on peut se demander si dans le cas de von Jacksh, le pouvoir glycolytique des tissus n'était pas fortement altéré, et d'autre part, nous verrons qu'un sérum antipancréatique détermine chez le chien une glycosurie beaucoup plus nette.

Aussi nous accepterons volontiers les conclusions de M. Achard : « L'épreuve de la glycosurie alimentaire, proposée pour l'exploration du foie, semble renseigner beaucoup plus sur l'aptitude des tissus à utiliser la glycose » (41). Cette opinion est conforme à celle de M. Linossier (64) et de M. Lépine (23).

B) Galactosurie alimentaire

On s'est demandé si la galactosurie alimentaire serait un meilleur mode d'épreuve pour l'étude du fonctionnement hépatique.

Pour Bauer (65) l'ingestion de 20 grammes de galactose, à jeun, qui ne provoque aucune glycosurie chez les sujets sains, est suivie d'une minime glycosurie chez des malades atteints d'une affection du parenchyme hépatique. L'ingestion de 100 grammes de galactose provoque une galactosurie assez prononcée chez les sujets sains comme chez les diabétiques légers, et une forte galactosurie chez les cirrhotiques. En outre l'ictère catarrhal s'accompagne de galactosurie alimentaire, tandis que des rétentions biliaires d'origine lithiasique ou néoplasique présentent une tolérance normale à l'égard du galactose.

Cette étude a été reprise par Fritz Wagner (66) dont voici les conclusions :

Cet auteur donne 40 grammes de galactose dans 500 grammes de thé, le matin à jeun ; le malade a uriné auparavant, et les urines seront ensuite recueillies d'heure en heure. (Le sucre éliminé est bien du galactose, ainsi que le prouve la transformation en acide mucique).

Chez les sujets normaux, dans ces conditions, le maximum de galactose éliminé par les urines est de 1 gramme. Toute galactosurie alimentaire de 2 grammes sera donc considérée comme pathologique.

Dans l'ictère catarrhal, les résultats de l'épreuve sont constamment positifs : sur 24 cas examinés, 24 cas positifs avec galactosurie allant de 2 grammes à 7 grammes ; même après la convalescence, l'élimi-

nation du galactose reste supérieure à la normale ; ce serait une nouvelle preuve de cette notion généralement admise aujourd'hui, que l'ictère catarrhal est bien une altération parenchymateuse de nature infectieuse ou toxique. La galactosurie alimentaire se rencontre également dans les ictères de la syphilis secondaire.

Dans les obstructions calculeuses ou néoplasiques, la tolérance au galactose est généralement normale (30 cas sur 38).

Les tumeurs du foie ne provoquent la galactosurie alimentaire que lorsque le tissu sain est extrêmement réduit ; dans 14 cas sur 18, elle a manqué.

Dans les cirrhoses, l'épreuve donne des résultats inconstants ; elle a été négative dans 2 cas de cirrhose atrophique vérifiés à l'autopsie.

Elle a été également négative dans 6 cas d'ictère hémolytique, et dans diverses maladies infectieuses aiguës ou chroniques (fièvre typhoïde, tuberculose aiguë, pneumonie).

Enfin dans 3 cas de diabète, la galactosurie a été très minime : 2 gr. 5, 0 gr. 8, 2 gr. 2.

En résumé, l'auteur attribue une réelle valeur à la galactosurie alimentaire pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique.

Parmi les études expérimentales entreprises à ce sujet, certaines confirment ces conclusions ; d'autres leur sont opposées. Fishler (67) note que des chiens à fistule d'Eck excrètent 80 o/o du galactose ingéré,

tandis qu'ils retiennent la presque totalité du glucose et du lévulose.

Drandt (68) confirme cette expérience. Verner (69), injectant une solution de galactose dans la veine porte chez des lapins normaux et chez des lapins intoxiqués par le phosphore, vérifie que la tolérance au galactose est d'autant plus grande que les lésions sont moins prononcées. Roubitshek (70) aboutit aux mêmes conclusions, et M. Desbouis (21) les confirme à son tour.

En revanche, Sachs (71) a montré que chez des grenouilles privées de leur foie l'injection d'une certaine quantité de galactose dans le sac lymphatique ne provoque aucune galactosurie, et Reiss et Jehn (72) ont montré que la ligature du canal cholédoque chez le chien n'entraîne pas la galactosurie alimentaire.

Aucune conclusion ferme ne se dégage de ces divers travaux ; nous exposerons plus tard nos recherches personnelles sur l'utilisation des sucres dans les affections hépatiques, et nous verrons que si les résultats sont inconstants, c'est l'insuffisance galactolytique qui a été observée le plus fréquemment.

C) Lévulosurie alimentaire

Dans les conditions normales le lévulose est bien toléré par l'organisme. L'homme est habitué à consommer le lévulose parce qu'il en ingère avec les fruits, avec certains légumes riches en inuline ; il en

absorbe enfin après interversion du saccharose (Roger) (5). Ceci nous explique que la tolérance de l'organisme est grande vis-à-vis du glycose et du lévulose, tandis qu'elle est faible vis-à-vis du galactose. Bang (47), d'après plusieurs statistiques, admet que chez l'homme normal, le sucre apparaît dans l'urine après ingestion de :

2 grammes à 2 gr. 6 de glycose par kilo.

0 gr. 3 de galactose par kilo.

1 gr. 7 à 2 grammes de lévulose par kilo.

Des faits de lévulosurie alimentaire ont été rapportés par M. Lépine qui a observé un cas positif dans un cancer hépatique avec oblitération complète du cholédoque (80 grammes en ingestion) ; chez ce malade, 150 grammes de glycose n'ont pas provoqué de glycosurie alimentaire ; par Bruining (73) dans des cas de cirrhose hépatique. Wagner (66) a partiqué cette même épreuve après ingestion de 100 grammes de lévulose dans 500 grammes de thé ; il insiste sur les accidents d'intolérance, vomissements et diarrhée, qui faussent les résultats. Chez les sujets normaux, l'ingestion de 100 grammes est suivie d'une élimination urinaire de 2 grammes au maximum. Sur 24 cas d'ictère catarrhal, il trouve vingt et une fois une élimination inférieure à 2 grammes, et dans 3 cas, une élimination de 3 gr. 2, 5 gr. 5, 3 gr. 9. L'épreuve est à peu près constamment négative dans les cholécystites et angiocholites, dans les cirrhoses et les tumeurs du foie. Dans un cas de diabète fruste, il a observé une élimination minime : 1 gr. 2.

Schirokauer (48) faisant ingérer à 8 sujets normaux 100 grammes de lévulose, observe cinq fois une absence totale de sucre dans l'urine, et trois fois la présence de traces de substances réductrices. Chez des malades atteints d'ictère catarrhal, de cirrhoses, de foie cardiaque, d'ictère par rétention, d'ictère grave, de sarcome du foie, il n'observe, dans les mêmes conditions, que des traces de sucre urinaire; il conclut que l'épreuve de la lévulosurie alimentaire a peu de valeur pour témoigner de l'insuffisance hépatique.

L'épreuve de la lévulosurie alimentaire a été étudiée à la suite d'une expérience de Strauss et Sachs (74) qui ont vu que des grenouilles privées de leur foie deviennent lévulosuriques après injection dans le sac lymphatique d'une certaine quantité de lévulose ; ils avaient conclu à la transformation du lévulose dans le foie.

Cl. Bernard avait déjà observé que des chiens chez lesquels on avait déterminé un thrombose expérimentale de la veine porte, devenaient lévulosuriques après absorption de saccharose.

Enfin d'après Bierry et Mayer (62) l'injection d'un sérum hépatotoxique augmente la lévulosurie alimentaire chez le chien.

Quelles que soient ces constatations expérimentales, il semble bien qu'en clinique la lévulosurie alimentaire est une épreuve de peu de valeur.

CHAPITRE III

La non-utilisation des sucres est-elle due à un trouble du fonctionnement pancréatique ?

A) Données cliniques et anatomo-pathologiques

N'ayant pas le dessein de faire ici l'étude des lésions du pancréas chez les diabétiques, nous nous bornerons à quelques indications très brèves.

Dans certains cas de diabète, l'autopsie révèle des lésions évidentes du pancréas (pancréatite chronique ou cancer du pancréas), mais ces cas sont assez rares.

Plus souvent, on n'observe que des lésions microscopiques de sclérose, portant soit sur les acini, soit sur les ilôts, soit sur l'ensemble de la glande.

Mais inversement, dans certains cas de diabète avec dénutrition, et dans près de la moitié des diabètes florides, on n'observe aucune lésion macroscopique, ni microscopique du pancréas. Et enfin la glycosurie peut manquer chez des malades qui présentent, à l'autopsie, une destruction étendue du pancréas, ou une sclérose diffuse.

B) Données expérimentales

Von Mering et Minkowski, en 1889, ont les premiers obtenu par une extirpation totale du pancréas,

chez le chien, une sorte de diabète. Ce diabète, débutant peu d'heures après l'intervention, se traduit d'abord par de l'hyperglycémie (3 à 4 grammes par litre au lieu de 1 gramme) et de la glycosurie (50 à 60 grammes par litre d'urine) ; puis par la polyurie, la polyphagie, la polydypsie et un amaigrissement très prononcé. En même temps, le glycogène des organes disparaît.

M. Lépine confirme le fait et le premier, admet que le pancréas est une sorte de glande vasculaire sanguine (75).

M. Hédon réalise également par extirpation totale du pancréas un diabète expérimental amenant la mort au bout de vingt à trente jours ; la glycosurie cesse par moments et diminue avant la mort.

M. Thiroloix obtient des résultats comparables après extirpation totale.

Des extirpations en deux temps ont été réalisées par Minkowski, Hédon, Thiroloix, Gley.

Dans un premier temps, on transplante la portion descendante du pancréas sous la peau de l'abdomen en conservant le pédicule vasculaire inférieur ; dans un deuxième temps, on extirpe le reste du pancréas ; il n'apparaît aucune glycosurie ou une glycosurie peu abondante et transitoire ; si, quelques semaines après, on enlève le moignon glandulaire placé sous la paroi abdominale, la glycosurie apparaît avec toutes les manifestations fonctionnelles du diabète, et la mort survient en quelques semaines.

D'autre part, après des extirpations partielles,

Sandmeyer réalise des diabètes atténués qui s'aggravent par la suite et aboutissent à la mort : ainsi un chien devient glycosurique (glycosurie légère et intermittente) au bout de sept semaines ; pendant treize mois, il présente les symptômes d'un diabète léger, puis la glycosurie augmente (10 grammes par jour) et atteint bientôt, malgré un régime carné, le taux de 50 à 60 grammes par jour ; enfin l'animal meurt après une survie de vingt et un mois.

A l'autopsie on trouve des reliquats pancréatiques sclérosés.

M. Thiroloix cite dans sa thèse (76) le cas d'un chien qui ayant conservé dans la concavité duodénale des fragments de pancréas, survécut quatre-vingt un jours ; il était fortement glycosurique.

Jacob (77) a pareillement observé, après ablation partielle du pancréas chez le chien, en laissant en communication avec le canal excréteur un fragment glandulaire représentant la sixième partie environ de la glande, des diabètes progressifs évoluant en plusieurs mois.

Souvent la glycosurie ne s'établit que tardivement, mais dès le début, malgré l'absence de glycosurie, l'hyperglycémie alimentaire et la facilité avec laquelle on provoque la glycosurie alimentaire témoignent d'une moindre tolérance au sucre.

Ces extirpations partielles reproduisent assez exactement le diabète humain, tandis que l'extirpation totale du pancréas entraîne un diabète d'une

gravité et d'une rapidité trop grandes pour qu'on le compare à celui de l'homme.

Quoi qu'il en soit, les constations cliniques et anatomo-pathologiques, les résultats expérimentaux démontrent la part prépondérante du pancréas dans le métabolisme des hydrates de carbone. L'étude du quotient respiratoire chez les animaux dépancréatés amène aux mêmes conclusions.

C) Utilisation des sucres chez l'animal dépancréaté.

Divers auteurs ont montré que chez le chien dépancréaté, le glycose n'est plus utilisé par l'organisme.

Minkowski (78) note qu'un chien dépancréaté, qui élimine par l'urine 12 grammes de sucre en vingt-quatre heures, en élimine 30 dans la journée qui suit l'ingestion de 18 grammes de glycose, ce qui prouve l'absence d'utilisation.

Heinsheimer (79) prouve qu'un chien dépancraté, soumis à un travail forcé, excrète autant de sucre que s'il reste au repos.

D'autre part Weintraud et Laves (80), répétant sur le chien privé de pancréas l'expérience d'Hanriot, constatent, après administration de glycose, la fixité du quotient respiratoire.

Lafon (81) a repris cette étude : chez un chien diabétique, nourri avec 500 grammes de viande, éliminant 32 gr. 50 de sucre en vingt-quatre heures, le quotient respiratoire est de 0,69. Après ingestion de

500 grammes de viande et de 50 grammes de glycose, il reste à 0.69 avec élimination de 81 gr. 80 de sucre.

Desbouis (21) a montré de son côté qu'un traumatisme du pancréas suffisait à provoquer l'insuffisance glycolytique. Chez un chien chloralosé, une ligature du canal de Wirsung est suivie, trois jours après, de glycosurie alimentaire à la suite de l'ingestion de 100 grammes de glycose. Le neuvième jour, cette glycosurie alimentaire ne peut plus être obtenue. Le onzième jour, après nouvelle laparotomie, on place une pince de Kocher sur la tête du pancréas, et on fait une injection intra-veineuse de 10 grammes de glycose : le quotient respiratoire ne s'élève pas.

Dans une autre expérience, une ligature basse du cholédoque, à sa terminaison dans le duodénum, nécessitant par conséquent un traumatisme pancréatique, provoque le troisième jour de la glycosurie alimentaire et de l'insuffisance glycolytique ; le huitième jour ces troubles fonctionnels ont disparu.

Au contraire une ligature haute du cholédoque, respectant le pancréas, ne détermine pas de glycosurie alimentaire, et l'acide carbonique exhalé augmente après injection intra-veineuse de 12 grammes de glucose.

Tous les auteurs ont observé qu'après des opérations portant sur le pancréas ou même dans son voisinage, résections partielles, ligature des canaux excréteurs, la glycosurie est fréquente (50 o/o des

cas) M. Carnot l'a provoquée après injection de cultures de colibacilles ou de bacilles de Koch dans les canaux pancréatiques (82). Mais dans tous ces cas, la glycosurie est peu abondante, fugace, bien différente de la glycosurie constante et très élevée qui suit l'ablation totale du pancréas. Cette glycosurie transitoire qui suit très fréquemment les traumatismes opératoires du pancréas ou de sa région, doit être considérée comme une conséquence directe de l'insuffisance glycolytique provoquée par ces traumatismes : nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

* * *

Si l'animal présente de l'insuffisance glycolytique après la pancréatectomie, et après les interventions sur le pancréas, il continue à utiliser le galactose (Hédon *in* Lépine) (23) et le lévulose.

D'après Minkowski (78) un petit chien dépancréaté tolère 15 grammes de lévulose en ingestion ; après ingestion de doses considérables (100 grammes et 200 grammes), l'accroissement de la glycosurie a été respectivement de 53 grammes et 82 grammes seulement.

Weintraud et Laves (80) observent une élévation du quotient respiratoire après ingestion de lévulose.

Lafon (81), chez un chien dépancréaté auquel il fait ingérer 100 grammes de lévulose, fait la même constation ; après ingestion de 100 grammes de saccharose, le quotient respiratoire monte encore, le saccharose fournissant après dédoublement du lévulose.

En résumé le chien dépancréaté se comporte comme l'homme diabétique ; il n'utilise pas le glycose, mais il utilise le galactose et le lévulose ; comme l'homme diabétique il utilise des corps très voisins du glycose (glycosamine, acide glycuronique, acide saccharique etc...) (Lambling) (26).

D) Le pouvoir glycolytique du sang chez les animaux dépancréatés.

Pour M. Lépine le pouvoir glycolytique du sang est très diminué ; maintenu à 38 degrés, le sang ne perd que 20 o/o ou 10 o/o de son sucre au lieu de 30 o/o (chiffre normal). Cette diminution du pouvoir glycolytique apparaît au bout de quelques heures ; elle est plus forte vers la trentième heure.

MM. Lépine et Barral (83), réalisant une circulation artificielle dans la patte d'un chien avec du sang normal, puis du sang d'animal dépancréaté, observent que le premier perd en une heure 60 o/o de son glycose, et le deuxième à peine 30 o/o.

Ces faits sont à rapprocher des observations faites par MM. Achard et Weill (39) sur la glycolyse *in vitro* dans le sang normal et dans le sang diabétique. Ce dernier s'est montré quatre fois moins actif que le sang normal en ce qui concerne la destruction du glycose ; au contraire, le galactose et le lévulose sont détruits *in vitro* par le sang diabétique comme par le sang normal.

De son côté, M. Lépine a remarqué que la perte absolue de sucre dans des sangs d'hommes diabéti-

ques était inférieure à celle d'un sang normal, même enrichi préalablement en glucose.

Vandeput (37), ayant repris cette étude, conclut que quarante-huit heures après la dépancréatisation totale, le pouvoir glycolytique du sang n'est pas modifié, mais il est très diminué après la cinquante-deuxième heure, et vers la cent quinzième heure il est tout à fait réduit (6 à 8 fois moindre qu'à l'état normal). Si on enrichit en sucre le sang d'un animal dépancréaté, au cours des premiers jours qui suivent l'extirpation, on note une augmentation nette de la glycolyse, mais à partir du huitième jour, l'addition d'une petite quantité de glucose ne suffit pas à exciter le ferment. On peut ajouter à ce sang d'animal diabétique quelques centimètres cubes d'extrait pancréatique, obtenu en broyant dans le sérum physiologique le pancréas frais d'un chien (on chauffe à 70° pendant 30 minutes pour détruire les produits de la sécrétion externe et on filtre). L'addition de cet extrait pancréatique restitue au sang d'animal diabétique une partie ou la totalité de son pouvoir glycolytique ; mais plus tard, à la fin de la deuxième semaine, cet extrait pancréatique ne parvient plus à remplir un rôle d'activation. L'auteur pense qu'après la dépancréatisation la diminution du pouvoir glycolytique *in vitro* n'est pas due à l'épuisement fonctionnel des leucocytes, mais à la suppression de l'excitant normal qui est la sécrétion interne du pancréas.

E) La sécrétion interne du pancréas

M. Lépine (23) a montré que l'excitation faradique des nerfs qui accompagnent l'artère pancréatico-duodénale augmente au bout de quelques heures le pouvoir glycolytique du sang, et provoque l'hypoglycémie ; mais cette augmentation est souvent précédée dans les premières heures par une diminution du pouvoir glycolytique.

L'activité glycolytique peut aussi être augmentée par le chauffage du pancréas ectopié, et le massage de la glande mise à nu.

La ligature du canal de Wirsung augmente le pouvoir glycolytique du sang le lendemain et les jours suivants, et détermine parfois en même temps de l'hypoglycémie : « la forte pression existant dans les canaux excréteurs favorise la sécrétion interne » (Lépine).

Enfin, l'injection intra-veineuse d'un extrait pancréatique augmente la glycolyse (Lépine) (23).

Certains auteurs admettent que la sécrétion interne du pancréas, douée de propriétés glycolytiques, s'écoule par la lymphe dans le canal thoracique. La lymphe est fortement glycolytique ; injectée dans les veines d'un animal dépancréaté, elle fait baisser l'hyperglycémie et la glycosurie (Lépine).

Inversement, par ligature du canal thoracique et établissement d'une fistule lymphatique, Biedl (84) obtient chez le chien de la glycosurie, et Lépine

obtient de l'hyperglycémie, sans glycosurie, ce qui fait admettre la disparition d'une substance glycolytique.

En revanche Gley, Arthand et Butte, par ligature de la veine pancréatique,n'obtiennent dans la majorité des cas ni glycosurie, ni hyperglycémie.

Dans un travail récent, Kumagai et Osato (85) injectant de la lymphe du canal thoracique à des chiens totalement dépancréatés, observent que la glycosurie n'est pas modifiée ; mais chez des chiens partiellement dépancréatés, la glycosurie a considérablement diminué.

On a recherché si la ligature du canal thoracique chez les chiens dépancréatés modifiait la glycosurie : Lépine (23) et Biedl (84) n'ont observé que des résultats négatifs.

F) Essais d'opothérapie pancréatique.

Nous grouperons sous ce titre les diverses tentatives faites chez le chien pour remédier à l'absence de la sécrétion interne du pancréas: greffes et transplantations, ingestion ou injection d'extraits pancréatiques, transfusion de sang.

Les véritables greffes n'ont pu être réalisées ; les transplantations n'ont donné que des résultats négatifs, malgré des sutures vasculaires bien établies.

Sandmeyer nourrissant des chiens dépancréatés avec des pancréas frais voit leurs troubles digestifs s'améliorer, mais leur glycosurie augmente.

Hédon, Gley, Lépine n'ont obtenu que des résultats nuls ou insignifiants, en ce qui concerne la glycosurie des chiens dépancréatés, par des injections d'extraits pancréatiques stérilisés, de pancréatine, ou de macération de pancréas frais.

Hédon (86) puis Lépine (23) ont transfusé à des chiens dépancréatés et diabétiques, qu'ils avaient au préalable largement saignés, du sang d'animal normal ; ils ont observé quelquefois une diminution transitoire de la glycosurie.

Forschbach (87) a réussi des expériences de parabiose entre un animal dépancréaté et un animal normal : la glycosurie du premier a nettement diminué.

Citons encore des expériences plus récentes de Hédon (88). Cet auteur suture la carotide d'un chien normal à la jugulaire d'un chien dépancréaté, et la jugulaire du premier à la carotide du second. Malgré ce mélange des sangs, l'urine du chien dépancréaté est presque aussi sucrée qu'auparavant ; le chien sain devient hyperglycémique et légèrement glycosurique.

Dans une autre expérience, il abouche la veine caudale du pancréas d'un chien sain dans la jugulaire d'un chien dépancréaté ; il observe la diminution et même la disparition de la glycosurie. Une partie de la sécrétion interne du pancréas passerait donc par les veines efférentes (89).

Une curieuse expérience de Lafon (90) montre la faible quantité de sécrétion interne qui suffit à l'organisme. Une chienne arrivée près du terme de sa

gestation subit la pancréatectomie ; elle ne devient pas glycosurique ; mais après avoir mis bas, elle présente tous les symptômes du diabète grave : la sécrétion interne des pancréas des fœtus avait donc suffi à la mère.

Il faut remarquer, à propos des injections d'extraits pancréatiques frais, qu'ils contiennent de l'amylase, susceptible d'augmenter la glycémie et la glycosurie. C'est ainsi que Pariset injectant un extrait pancréatique frais dans un rameau de la veine porte observe une augmentation du taux glycémique dans les veines sus-hépatiques aussi bien que dans la circulation périphérique (91). Cet extrait a probablement déterminé une dissociation plus grande du glycogène hépatique.

* * *

Si l'opothérapie pancréatique, sous ses diverses formes, a échoué chez l'animal dépancréaté, elle n'est pas beaucoup plus active chez l'homme diabétique. MM. Gilbert et Lereboullet ont cependant obtenu quelques résultats avec l'opothérapie pancréatique dans les diabètes par hyperhépatie ; ils lui attribuent une action frénatrice sur la formation du glycose dans le foie. Au contraire, dans les diabètes par anhépatie, ils recommandent l'opothérapie hépatique, qui aiderait le foie à transformer en glycogène les hydrates de carbone alimentaires (92).

G) Les sérums antipancréatiques

Surmont et Drucbert injectant au lapin de la poudre desséchée de pancréas, ou une émulsion de pancréas frais de chien, obtiennent un sérum qui est antipancréatique pour le chien, et détermine parfois chez lui de la glycosurie (93).

MM. Carnot et Garnier (94) préparent un sérum antipancréatique pour le chien après passage chez le lapin et l'oie; ils obtiennent des lésions pancréatiques nettes après injections sous-cutanées et surtout intra-glandulaires : les animaux maigrissent, présentent des troubles digestifs et une glycosurie passagère. A l'autopsie on trouve un pancréas complètement scléro-sé.

De Meyer (95) prépare un extrait pancréatique en broyant finement un pancréas de chien dans 100 centimètres cubes de sérum physiologique; la macération est chauffée à 70° pendant trente minutes pour détruire tous les produits de sécrétion externe, et l'on injecte au lapin le liquide surnageant ; tous les huit jours, le lapin reçoit dans le péritoine l'extrait d'un demi-pancréas; après cinq à dix injections il est saigné aseptiquement. Le sérum du lapin est débarrassé de ses ferments glycolytique et amylolytique et de ses sensibilisatrices hémolytiques, par chauffage à 56° pendant trente minutes ; il est débarrassé de ses agglutinines par contact avec deux ou trois volumes de globules rouges de chien; il ne contient plus que les anticorps pancréatiques.

Ce sérum antipancréatique exerce, *in vitro*, une action antiglycolytique très nette sur le sang de chien.

Injecté chez le chien à la dose de 3 à 6 centimètres cubes par kilogramme, il provoque une forte hyperglycémie (de 0 gr. 93 à 2 gr. 18 après une demi-heure) et une glycosurie qui persiste plusieurs jours ; dans un cas, cette glycosurie a persisté vingt jours, s'accompagnant d'amaigrissement et d'asthénie, sans polyurie, ni polydypsie, ni polyphagie. La glycosurie ne s'accompagne pas d'une hyperglycémie durable, le taux glycémique étant retombé à la normale après son élévation temporaire ; elle serait due, d'après de Meyer, à une augmentation de la perméabilité rénale consécutive au trouble du fonctionnement pancréatique.

Le sérum antipancréatique diminue la sécrétion interne du pancréas sans la supprimer complètement ; il est loin de provoquer des conséquences aussi graves que la dépancréatisation ; en particulier la glycosurie est moins élevée. Le tableau clinique rappelle les diabètes légers ou les premières heures du diabète pancréatique expérimental.

CHAPITRE IV

Le Pancréas agit-il en connexion avec les globules blancs ?

On sait que les globules blancs ont un pouvoir glycolytique, et beaucoup d'auteurs admettent que le ferment glycolytique est sécrété par eux. D'autre part il est probable que le pancréas excite ce pouvoir glycolytique. Nous allons rapporter quelques expériences qui semblent démonstratives à cet égard.

De Meyer a préparé un sérum antiglycolytique de la façon suivante (96) : il recueille du sang de chien défibriné, excite les leucocytes par adjonction d'un peu d'eau distillée ou par quelques centimètres cubes d'extrait aqueux de pancréas chauffé à 70° ; il injecte ce mélange à des lapins, en injections intra-péritonéales répétées une par semaine pendant six semaines. Le sérum de lapin est recueilli huit jours après la dernière injection, chauffé à 56° pendant une demi-heure pour détruire son pouvoir glycolytique propre, et débarrassé de ses agglutinines par contact avec des globules rouges de chien.

Si on mélange *in vitro* du sang défibriné de chien avec ce sérum de lapin (à l'étuve à 38°) on constate que la glycolyse est très diminuée sans être complè-

tement abolie ; au contraire le sérum de lapins neufs active la glycolyse *in vitro*.

Injecté dans les veines d'un chien, ce sérum antiglycolytique provoque une forte hyperglycémie (de 2 gr. 07, chiffre initial, à 3 gr. 78 après un quart d'heure; de 1 gr. 67 à 2 gr. 48 dans un autre cas) en même temps qu'une faible glycosurie (4 gr. 7, 4 gr. 43 par litre). Donc, l'injection de ce sérum antiglycolytique reproduit deux symptômes importants du diabète, l'hyperglycémie et la glycosurie.

Si l'on compare les effets du sérum antipancréatique et du sérum antiglycolytique, on voit que ce dernier détermine une hyperglycémie et une glycosurie plus considérables.

Le rôle des globules blancs a été étudié également par MM. Chelle et Mauriac (97) qui admettent que les polynucléaires ont un rôle prépondérant dans la sécrétion du ferment glycolytique, car les liquides contenant des lymphocytes (liquide pleural, liquide d'œdème, liquide céphalo-rachidien de méningite tuberculeuse) n'ont qu'un pouvoir glycolytique très faible, tandis que la glycolyse est nette dans les liquides contenant des polynucléaires (méningite cérébro-spinale, épanchement au cours d'une leucémie myéloïde).

D'autre part, l'activation des propriétés glycolytiques du sang par l'extrait pancréatique est mise en évidence par l'expérience suivante de de Meyer (98) : « Des extraits pancréatiques même portés à 115° (extraits rendus isotoniques avec le sérum sanguin)

excitent les propriétés glycolytiques du sang. Ces extraits agissent non seulement sur les éléments figurés, mais même sur des substances sécrétées par eux : en effet ils excitent encore la glycolyse de plasmas sanguins entièrement débarrassés par centrifugation de leurs globules... L'extrait pancréatique pourrait jouer un rôle d'ambocepteur vis-à-vis du ferment qui ne serait sécrété qu'à l'état de proferment. »

Lors de la dépancréatisation, le proferment glycolytique ne serait plus transformé en ferment ; il y aurait arrêt de la glycolyse dans le sang, donc hyperglycémie et glycosurie.

CHAPITRE V

Le pancréas agit en connexion avec les tissus

On a démontré que tous les organes sont glycolytiques. Des sucs d'organes, obtenus en les broyant avec du sable, puis en les traitant par l'alcool et l'éther, produisent la glycolyse *in vitro*, si on les mélange à une solution de glycose.

Le suc pancréatique a un pouvoir glycolytique peu intense ; les muscles et surtout le foie ont un pouvoir plus énergique. L'activité glycolytique des muscles

et du foie est notablement accrue par la sécrétion interne du pancréas, soit par le sang de la veine pancréatique, soit par la lymphe du canal thoracique, soit enfin par l'extrait de pancréas bouilli, ou même porté à 115° (Lépine) (23).

Quelques expériences de circulation artificielle permettent d'étudier la glycolyse *in vivo* par les organes ; nous citerons en particulier celles de Knowlton et Starling qui ont trait à la glycolyse par le muscle cardiaque. Ils ont reconnu que le cœur normal détruit du sucre ; que le cœur d'un animal dépancréaté a perdu cette propriété, et qu'il la recouvre s'il est irrigué avec du sang normal ; enfin que le cœur d'un animal dépancréaté, irrigué avec du sang d'animal dépancréaté, redevient glycolytique, si on lui ajoute une petite quantité d'extrait pancréatique (99).

Sehrt (100) et Hale (101) ont fait cette constatation que le mélange de suc musculaire et de suc pancréatique qui est glycolytique, ne détruit pas le lévulose. C'est un nouvel exemple de cette spécificité des ferments vis-à-vis de sucres presque identiques, que nous avons signalée maintes fois au cours de cette étude.

CHAPITRE VI

Le Duodénum intervient-il dans la glycolyse?

Renzi et Réale (102), les premiers, signalèrent que l'ablation du duodénum peut provoquer la glycosurie.

Pflüger (103) admet de son côté qu'il existe dans le duodénum un centre nerveux qui règle le métabolisme des hydrates de carbone, et que des nerfs duodéno-hépatiques passant à travers le pancréas exercent une action antihyperglycémique. Mais les expériences qu'il a faites sur la grenouille ne sont pas démonstratives.

Une expérience de Minkowski (104) a permis de réfuter cette conception : elle consista à enlever chez un chien tout le duodénum et tout le pancréas, sauf un petit fragment de l'extrémité splénique ; on n'observa qu'une glycosurie légère et transitoire.

Si Gaultier (105), pratiquant une section longitudinale du duodénum et une cautérisation de la muqueuse au nitrate d'argent, a observé des glycosuries consécutives (4 gr. et 10 gr. par litre) ; si Eicher et Silbergleit (106) faisant une injection de lessive de soude dans le duodénum, ont observé

également une glycosurie transitoire, on peut penser que ces auteurs ont déterminé des lésions plus ou moins graves du pancréas, et que les glycosuries obtenues rentrent dans le cadre des glycosuries que nous avons signalées comme constantes après les traumatismes opératoires du pancréas ou des organes voisins.

CHAPITRE VII

Le pancréas agit-il en connexion avec le foie ?

Nous rappellerons tout d'abord que l'extirpation du pancréas du chien provoque une disparition presque totale du glycogène hépatique. Von Mering et Minkowski, Hédon, ont mis cette notion hors de doute. Les muscles ont de même perdu presque tout leur glycogène.

On a constaté le même trouble chez des diabétiques. Ehrlich (107) faisant une ponction hépatique avec un fin trocart chez un sujet sain, et chez deux diabétiques, cinq heures après un repas riche en hydrates de carbone, trouve chez le premier une grande quantité de glycogène intra-cellulaire ; chez l'un des diabétiques, le glycogène fait presque complètement défaut, et chez l'autre il est peu abondant et

possède des propriétés tinctoriales différentes du glycogène normal. D'autre part, des foies de diabétiques, examinés trois à cinq minutes après la mort, ne contenaient que des traces de glycogène ; il en est de même des muscles.

Expérimentalement, Minkowski observa que chez des chiens dépancréatés, nourris avec du glycose, le foie ne contient qu'une quantité insignifiante de glycogène ; au contraire, s'ils sont nourris avec du lévulose, le foie contient 5 à 9 o/o de glycogène, et ce glycogène a les propriétés ordinaires du glycogène hépatique (108).

Hédon confirme cette conclusion ; donnant du saccharose à un chien diabétique, il observe chez lui une augmentation nette de glycogène hépatique (aux dépens du lévulose) (109).

La formation du glycogène à l'aide du lévulose, chez le chien dépancréaté, est donc démontrée, mais le mécanisme de cette transformation a donné lieu à de vives discussions. Nous avons vu plus haut que, d'après certains auteurs, le lévulose, pour devenir glycogène, doit d'abord être transformé en dextrose : c'est la conclusion de Pflüger après l'expérience que nous avons citée antérieurement : Des chiens inanitiés, puis nourris avec de la viande de cabillaud et du lévulose, enrichissent leur foie en glycogène. On s'explique mal que le foie diabétique puisse construire du glycogène avec du dextrose provenant de la transformation du lévulose, alors qu'il ne peut transformer en glycogène le dextrose ingéré sous

cette forme. Aussi de Meyer admet plutôt que, chez le sujet sain, le glucose est transformé par le foie en lévulose, puis de lévulose en glycogène. D'après lui (110) l'organisme diabétique aurait précisément perdu la faculté de transformer la fonction aldéhydique des sucres en fonction cétonique, mais aurait conservé la faculté de polymériser les cétoses en glycogène. On pourrait donc dire que la fonction glycogénique est constituée par deux fonctions différentes : la première préposée à la transformation des aldoses en cétoses, à laquelle on pourrait donner le nom de cétogénique ; le seconde, polymérisant les cétoses en glycogène, constituerait le fonction glycogénique proprement dite.

Or on sait que la transformation de glucose en lévulose se fait facilement sous l'influence d'une faible trace d'alcali (Lobry de Bruin) (111) et de Meyer admet que cette même transformation se fait *in vivo* dans le foie qui est alcalin.

Ainsi donc la formation du glycogène est profondément troublée chez l'animal dépancréaté, comme chez l'homme diabétique ; le lévulose est bien transformé en glycogène, mais le glycose ne l'est point. L'insuffisance pancréatique joue-t-elle un rôle dans la production de ce trouble si grave ? En d'autres termes, quelle est la part du pancréas dans la formation du glycogène par le foie ?

Nous avons rappelé plus haut les expériences de circulation artificielle de solutions sucrées à travers le foie, par lesquelles de Meyer prouve que la syn-

thèse du glycogène est bien le fait des cellules hépatiques. Dans ces conditions expérimentales, ni le système nerveux, ni le sang, ni le pancréas n'interviennent ; mais la formation du glycogène est notablement activée par la sécrétion interne du pancréas. En effet, si l'on pratique une double circulation artificielle dans un foie de chien, faisant passer dans un lobe trois litres de sérum glucosé à 5 o/oo, dans l'autre trois litres de sérum glucosé à 5 o/oo, additionné de l'extrait aqueux de deux pancréas, après une heure et demie, dans le premier lobe on trouve o gr. 0037 o/o de glycogène ; dans le deuxième lobe, on trouve o gr. 008, ce qui fait une augmentation de 114 o/o.

Cette expérience réalisée sur un foie de chien dépancréaté donne un résultat identique : augmentation de 286 o/o.

L'augmentation est encore plus nette si l'on fait circuler dans un pancréas de chien, avant de l'amener au foie, le sérum glucosé additionné d'extrait pancréatique (de Meyer) (110) ; on peut donc en induire que la partie de la sécrétion pancréatique qui agit sur le glycogénèse passe par le sang de la veine porte.

Ces constatations expérimentales prouvent que le pancréas joue un rôle actif, en connexion avec le foie, dans la formation du glycogène.

On avait pensé autrefois (Chauveau et Kaufmann) (112) que la sécrétion interne du pancréas exerçait une action inhibitrice sur la transformation du gly-

cogène en glucose par le foie, et la suppression de cette sécrétion interne expliquerait l'appauvrissement du foie diabétique en glycogène ; mais cette action inhibitrice de la sécrétion pancréatique sur la dissociation du glycogène est peu vraisemblable, puisque précisément de Meyer observe dans les lobes irrigués avec du sérum glucosé additionné d'extrait pancréatique, une quantité de glucose supérieure à celle des lobes témoins.

CHAPITRE VIII

Rôle du système nerveux dans le métabolisme des sucres

Claude Bernard en 1849 découvrit que la piqûre du plancher du quatrième ventricule chez le lapin provoque la glycosurie dès la première heure, en même temps que l'hyperglycémie et la diminution du glycogène hépatique.

Elle ne se produit pas si l'on a au préalable sectionné les splanchniques.

La glycosurie s'observe encore à la suite de certaines lésions médullaires, protubérantielles, ou pédonculaires, après la commotion cérébrale.

En clinique, on l'a vue apparaître assez souvent au cours des hémorragies cérébrales ou ventriculaires, et à la suite de traumatismes craniens.

Le mécanisme de la glycosurie nerveuse est assez obscur.

Claude Bernard et Dastre l'expliquent par une excitation portant directement sur le foie et produisant une dilatation active des vaisseaux hépatiques, suivie d'une formation exagérée du glucose.

Morat et Dufour, se basant sur ce fait que l'excitation du grand splanchnique est suivie d'hyperglycémie, et que la section du splanchnique empêche ultérieurement la glycosurie par piqûre, admettent que ces nerfs contiennent des fibres glyco-sécrétrices qui tiennent l'amylase hépatique sous leur dépendance (113).

Pour d'autres auteurs, ce sont les capsules surrénales qui interviennent. On sait depuis Mayer (114) que la piqûre est inefficace chez les animaux décapsulés : d'où cette conclusion que la piqûre du plancher agit par l'intermédiaire des splanchniques sur les capsules surrénales, provoquant une hyperadrénalinémie avec hyperglycémie et glycosurie consécutives.

Quoi qu'il en soit du mécanisme de cette glycosurie, l'hyperglycémie constamment observée et la diminution du pouvoir glycolytique (observée par M. Lépine (23) chez le chien après commotion cérébrale) permettent de penser que l'organisme se trouve après la piqûre en état d'insuffisance glycolytique.

CHAPITRE IX

Rôle des glandes à sécrétion interne dans le métabolisme des sucres

A) Capsules surrénales

L'injection sous-cutanée, intra-péritonéale ou intra-veineuse d'extrait surrénal détermine de la glycosurie et de l'hyperglycémie ; celle-ci est plus précoce et disparaît avant que la glycosurie ait atteint son maximum.

Après injection d'adrénaline, le pouvoir glycolytique *in vitro* est diminué (Lépine) (23), (Vandeput) (37).

In vivo chez l'homme comme chez le chien, elle détermine une insuffisance glycolytique manifeste (Achard et Desbouis) (20).

Enfin elle fait disparaître le glycogène du foie et des muscles (Doyon, Morel et Karef) (115) en même temps qu'elle diminue la perméabilité du rein au sucre.

L'injection simultanée d'extrait pancréatique et d'extrait surrénal n'est pas suivie de glycosurie (Zuelzer) (116).

Mais si l'on injecte de l'adrénaline à des chiens dépancréatés, on augmente leur glycosurie. Il en est de même chez des diabétiques (Parisot) (117), et si

ces derniers sont devenus aglycosuriques par le régime, l'injection d'une dose modérée d'adrénaline est suivie d'une très forte glycosurie (60-100 grammes en l'espace de trois à quatre jours).

MM. Claude et Baudouin (118) chez des malades présentant des manifestations de la diathèse arthritique, déterminent une glycosurie assez abondante (6-10 grammes), en leur faisant d'abord une injection d'un milligramme d'adrénaline, et en leur faisant ingérer, une heure après, un repas de lait, pain et sucre correspondant à 150 grammes de glucose ; l'injection d'adrénaline ne suffit pas à elle seule à provoquer la glycosurie.

L'extirpation des surrénales entraîne l'hypoglycémie, comme l'ont montré Bierry et Malloizel (119) ; pratiquée chez le chien dépancréaté, elle diminue ou supprime la glycosurie (Frouin) (120) ; enfin nous avons vu qu'elle supprime les effets de la piqûre du quatrième ventricule.

On voit donc que la sécrétion interne des capsules surrénales joue dans le métabolisme des hydrates de carbone un rôle actif, mais très complexe. Il est incontestable qu'elle détermine une insuffisance glycolytique, que MM. Achard et Desbouis démontrent par la fixité du quotient respiratoire après ingestion de glucose, et MM. Claude et Baudouin par la diminution de tolérance aux hydrates de carbone. Mais le mécanisme de cette action est obscur.

Pour MM. Doyon, More et Karee elle agit par l'intermédiaire du foie, produisant l'hyperglycémie et

la glycosurie par épuisement du glycogène hépatique. C'est également l'opinion de Vandeput qui, après suppression fonctionnelle du foie, en déversant vers l'auricule droite le sang de la veine porte, constate qu'une injection intra-veineuse d'adrénaline ne provoque qu'une hyperglycémie minime (37). MM. Lœper et Verpy (121) pensent aussi que la glycémie adrénalinique est la conséquence d'une exagération de la fonction amylolytique du foie.

Pour MM. Claude et Baudouin, l'extrait surrénal agit en excitant le sympathique, et par cet intermédiaire, empêche la fixation du glucose sous forme de glycogène, ou la transformation de glucose en glycogène.

Pour d'autres auteurs, elle est l'antagoniste de la sécrétion interne du pancréas.

B) Glande Thyroïdienne

L'ingestion à doses élevées d'extraits thyroïdiens peut déterminer de la glycosurie, de l'hyperglycémie et une diminution du glycogène hépatique.

L'extirpation du corps thyroïde provoque souvent la glycosurie chez le chien, ainsi que l'a démontré M. Gley.

MM. Labbé et Vitry observent que chez le lapin, l'ingestion répétée de corps thyroïde ne modifie pas sensiblement la tolérance aux hydrates de carbone, tandis que la thyroïdectomie la diminue légèrement (122).

Enfin pour Lorand (123) l'extirpation du corps thyroïde chez un chien dépancréaté ferait cesser la glycosurie.

Au point de vue clinique, on a souvent noté une moindre tolérance aux hydrates de carbone chez les dysthyroïdiens, aussi bien chez des basedowiens que chez des myxœdémateux (Apert) (124).

On admet généralemeni que l'extrait thyroïdien agit sur le métabolisme des hydrates de carbone dans le même sens que l'extrait surrénal ; en fait Garnier et Schulmann (125) constatent qu'ils superposent leurs effets et qu'une injection simultanée d'adrénaline et de thyroïdine provoque une glycosurie plus forte qu'un simple injection d'adrénaline.

C) L'Hypophyse

La glycosurie à été observée chez le lapin, après injection d'extrait hypophysaire par Borchardt (126) et par Dunan (127) ; elle s'accompagne d'hyperglycémie.

L'insuffisance glycolytique à été constatée par MM. Achard et Desbouis à la suite de l'ingestion de 20 centigrammes de poudre d'hypophyse.

MM. Claude et Baudouin (128) ont de leur côté observé que l'injection sous-cutanée de doses correspondant à 1/2, 1 ou 2 glandes hypophysaires de bœuf, déterminait une assez forte glycosurie chez des malades arthritiques, obèses ou prédiabétiques, pourvu qu'on leur administre, une demi-heure, ou

une heure après l'injection, un repas de pain et de sucre correspondent à 150 grammes de glucose.

Au point de vue clinique, on sait que la glycosurie est très fréquente (50 o/o des cas) dans l'acromégalie.

Au point de vue expérimental, Harvey Cushing, ayant pratiqué des ablations du lobe postérieur de l'hypophyse ou des lésions de la tige pituitaire, a observé chez ces animaux une diminution temporaire de la tolérance aux hydrates de carbone, suivie d'une augmentation tardive de la tolérance.

MM. Camus et Roussy (129) qui rapportent ces expériences, les ont répétées sur une cinquantaine d'animaux sans obtenir les mêmes résultats ; ils ont conclu que les différentes interventions portant sur l'hypophyse (ablations partielles ou totales) ne modifient pas de façon appréciable la tolérance aux hydrates de carbone et les conditions d'apparition de la glycosurie alimentaire, et que les injections d'extraits hypophysaires ne modifiaient pas sensiblement chez les animaux opérés la limite de tolérance.

On en est donc réduit à des hypothèses pour expliquer la glycosurie d'origine hypophysaire, certains auteurs invoquant une compression d'un centre régulateur du métabolisme hydro-carboné (ce centre serait situé à la base du troisième ventricule) ; d'autres admettant plutôt un trouble de la sécrétion interne de l'hypophyse, sans qu'on puisse dire s'il s'agit d'hyper ou d'hypofonctionnement.

Nous retiendrons seulement ce fait bien démontré

que l'injection d'extraits de lobe postérieur d'hypophyse provoque une insuffisance glycolytique, de même que l'injection d'adrénaline, et nous conclurons que les glandes à sécrétion interne interviennent de façon très efficace dans la métabolisme des sucres, sans qu'on puisse encore discerner si elles agissent principalement sur un organe (foie ou pancréas) ou sur l'ensemble des tissus. On voit combien est complexe le phénomène de l'utilisation des sucres puisqu'il met en jeu l'activité glycolytique des tissus, et des globules, le fonctionnement du pancréas, du foie et des glandes endocrines, le tout sous la dépendance du système nerveux. Qu'une lésion organique ou un trouble fonctionnel atteigne l'un des éléments de ce système régulateur complexe, tous les autres sont atteints à leur tour. Et cependant la spécificité de l'ensemble fonctionnel paraît absolue vis-à-vis de chacun des sucres, puisque les insuffisances galactolytiques, lévulolytiques et glycolytiques sont le plus souvent indépendantes.

CHAPITRE X

Le rôle du rein

Le rôle de la fonction rénale dans la production des glycosuries et du diabète, a été considéré, suivant les époques, comme très important ou comme

négligeable. En 1895 M. Lépine ; en 1896, Klemperer ont soutenu à nouveau cette opinion que certaines glycosuries relèveraient d'un trouble fonctionnel particulier du rein.

Au point de vue expérimental, la glycosurie phlorhydzique paraît avoir une origine rénale ; l'absence d'hyperglycémie rend cette conception très vraisemblable. D'autre part Franck (130) a obtenu par des injections de sels mercuriels, sels de chrome, ou d'urane, une glycosurie modérée (5-10 gr.) durant plusieurs jours, indépendante de l'alimentation, et non accompagnée d'hyperglycémie. L'injection d'extraits hépatiques, d'extraits musculaires a été suivie d'effets identiques.

En clinique, pour poser le diagnostic de « diabète rénal » il faudrait que les malades aient une glycémie normale, et une utilisation normale du glucose ; dans ce cas la glycosurie pourrait être attribuée à la seule augmentation de la perméabilité rénale pour le glucose. Des observations nombreuses ont été rapportées, principalement par des auteurs américains, concernant des diabètes légers (20-25 gr. de sucre par jour) où la glycosurie était indépendante du régime hydro-carboné, et persistait malgré la suppression des féculents. Dans ces cas l'hyperglycémie n'existait jamais.

L'observation la plus typique a été publiée par Levis et Mosenthal (131) ; dans ce cas le malade fortement glycosurique, avait un taux glycémique normal (1 gr. 2).

Déjà M. Debove (132) avait observé une malade de dix-huit ans qui excrétait 72 grammes de sucre par litre (290 gr. en vingt quatre heures) avec un taux glycémique de 1 gr. 80 par litre.

La glycosurie des femmes enceintes aurait le caractère d'une glycosurie d'origine rénale : peu abondante, peu influencée par le régime, non accompagnée d'hyperglycémie.

Tous ces faits modifient la conception classique du seuil rénal pour le glucose. Autrefois on pensait que la glycosurie apparaît lorsque le taux glycémique atteint 3 o/oo. En réalité elle apparaît souvent pour une glycémie moins élevée. M. Baudouin (133) pense que pour 2 grammes de sucre dans le sang il se produit déjà de la glycosurie ; « mais comme la recherche et le dosage de petites quantités de sucre dans l'urine sont des opérations fort délicates, ces glycosuries minimales passent souvent inaperçues ».

Hammann et Hirshmann (134) admettent le chiffre de 1 gr. 7 à 1 gr. 8 dans le sang, comme seuil rénal pour le glucose.

Bailey (135) croit également que ce chiffre représente le taux limite au-dessus duquel les reins éliminent le sucre. D'après lui, le seuil rénal est bas dans le diabète au début, élevé dans le diabète ancien, dans la néphrite, dans l'insuffisance thyroïdienne ou hypophysaire.

Williams et Humphreys (136) estiment que, chez le diabétique, un seuil élevé pour le glucose est d'un pronostic sérieux, et ils en tirent quelques conclu-

sions thérapeutiques ; ils pensent qu'il est dangereux de donner à un diabétique des aliments hydro-carbonés en quantité juste inférieure à celle qui produirait de la glycosurie ; sans doute il ne se produit pas de glycosurie parce que le seuil rénal est élevé, mais le taux glycémique s'accroît sans cesse ; et tous les efforts doivent tendre précisément à l'abaisser.

M. Roger (153) rapporte l'observation d'une malade de trente huit ans présentant de l'œdème, surtout à la face, et chez qui l'examen révélait quelques symptômes d'insuffisance rénale tels que polyurie nocturne et traces d'albumine. En outre les urines contenaient du glucose dont la proportion augmenta à mesure que l'état de la malade s'améliorait, allant jusqu'à 53 grammes par litre ; le sucre sanguin était à 1 gr. 12 o/oo.

Ici il ne s'agit pas seulement de diabète rénal, car une simple augmentation de la perméabilité du rein ne suffit pas à expliquer une glycosurie aussi marquée. M. Roger rapproche de ce cas les observations de cinq malades atteints de néphrite chez qui il put constater de la glycosurie ; l'un d'eux éliminait 7 grammes d'urine alors qu'il avait 0 gr. 7 de glucose par litre de sang.

A côté des cas où une augmentation de la perméabilité rénale détermine la glycosurie, il y en a d'autres où au contraire une imperméabilité rénale restreint ou empêche la glycosurie.

Au cours des néphrites avec hypertension, le taux du sucre sanguin est souvent élevé. MM. Achard et

Weill (137) ont observé un malade diabétique, ayant 5 grammes de sucre par litre de sang, et une glycosurie peu abondante (10 grammes en moyenne) qui meurt à la suite d'un ictus ; il avait de l'albumine, une perméabilité rénale diminuée (vérification faite par le bleu de méthylène), et l'autopsie montra des lésions de sclérose rénale fort avancée.

Chez des diabétiques, à rein imperméable, on a noté des glycémies très élevées (7 o/oo, 10 o/oo) (Lépine). On peut en rapprocher le fait observé par Lépine (23) chez certains chiens dépancréatés qui n'ont qu'une faible glycosurie pour une très forte hyperglycémie; cette anomalie est due à la néphrite atrophique.

La diminution de la perméabilité rénale se conçoit facilement dans ces cas de diabète compliqué de néphrite ; on s'explique moins bien la production d'un diabète rénal, avec perméabilité exagérée au glucose.

Pour expliquer cette augmentation de la perméabilité rénale au glucose, M. Lépine (138) admet une insuffisance fonctionnelle de l'épithélium des tubuli contorti ; pour lui, conformément à la conception de Ludwig, le sucre libre du plasma serait filtré à travers le glomérule et résorbé ensuite presque complètement au niveau des tubuli ; si, chez le chien dépancréaté, la glycosurie apparaît pour un taux glycémique peu élevé au début, c'est que les cellules des tubes sont momentanément insuffisantes ; plus tard elles résorbent une plus grande quantité de

sucre, et la glycosurie diminue, malgré l'élévation progressive de la glycémie. Voici quelques chiffres qui appuient cette hypothèse :

Chez un chien dépancréaté, la glycosurie apparaît vers la sixième heure pour un taux glycémique de 2 grammes environ; dix heures après, la glycémie est de 3 grammes et le sucre urinaire de 70 grammes par litre ; vingt-quatre heures après, la glycémie monte à 4 gr. 5 et la glycosurie n'est plus que de 25 grammes par litre.

Pour de Meyer (139) la sécrétion pancréatique intervient pour modifier la perméabilité rénale : quand cette sécrétion est supprimée, on voit apparaître une glycosurie sans hyperglycémie. De Meyer s'appuie sur ce fait que si l'on fait circuler dans un rein un liquide sucré à 1 o/oo, et même à 0,05 o/oo on observe toujours de la glycosurie, tandis que si, à ce liquide, on ajoute une petite quantité d'extrait pancréatique, la glycosurie est très diminuée.

TROISIÈME PARTIE

La glycémie normale et l'hyperglycémie provoquée

CHAPITRE PREMIER

La glycémie chez l'homme à l'état normal et dans divers états pathologiques.

Nous allons passer brièvement en revue quelques-unes des techniques proposées dans ces dernières années pour le dosage du sucre sanguin.

M. Baudouin, dans sa thèse, décrit son procédé qui consiste à combiner la méthode de désalbuminisation de Bierry et Portier (par le réactif nitro-mercurique de Patein) au dosage volumétrique de l'oxydule de cuivre par la méthode de Mohr-Bertrand (par le sulfate ferrique et le permanganate de potasse). Il suffit de 20 centimètres cubes de sang pour faire ce dosage, et l'on obtient le taux glycémique avec une erreur qui ne dépasse pas 2 o/o.

Pour permettre de faire plus facilement des examens répétés, on a eu recours depuis quelques années à des micro-méthodes, qui sans être aussi sûres que les méthodes chimiques, peuvent donner des résultats assez précis, dans la main d'un même expérimentateur.

La méthode de Bang (47) n'emploie que 100 milligrammes, ou deux gouttes prélevées par piqûre. La désalbuminisation s'obtient par ébullition dans une solution de chlorure de potassium, et le dosage est effectué avec une liqueur de Fehling : il se produit du chlorure cuivreux qu'on oxyde par l'iode en milieu alcalin, en utilisant l'empois d'amidon comme indicateur.

Quant au procédé de Lewis et Benedikt, il repose sur ce fait que l'acide picrique et le sucre en présence d'un alcali donnent, à l'ébullition, une réaction colorée qui est proportionnelle à la quantité de sucre : il se forme, en effet, un picramate alcalin d'une coloration rouge.

Epstein a simplifié encore cette méthode ; il utilise pour le dosage colorimétrique un appareil semblable à celui de l'hémoglobinomètre de Sahli-Gowers, comprenant un tube gradué prêt à recevoir la solution examinée, et un tube de même calibre qui contient une solution colorée servant d'étalon.

Ces méthodes ont déjà été décrites dans la thèse de Mlle Mendelssohn (140) qui a utilisé le procédé d'Epstein pour ses études sur la glycémie.

Chez l'homme comme chez l'animal, les substan-

ces réductrices existant dans le sang total après désalbumination, sont en grande partie, constituées par du glycose ; c'est sous cette forme qu'on les dose. Cette précision est suffisante en clinique, mais elle est très loin d'être absolue : M. Lépine a longuement étudié le sucre virtuel, réserve d'hydrates de carbone engagés dans des combinaisons complexes et inaccessibles aux réactifs usuels du sucre. Récemment, M. Bierry et Mme Randoin-Fandard (141) ont étudié le « sucre protéidique » qui existe dans le sang total, dans le plasma et dans le sérum, mais dont la présence ne peut être manifestée qu'après scission de la molécule complexe qui le renferme ; il existe constamment chez les divers animaux, parfois en quantité supérieure au sucre libre : c'est un terme de passage entre les abuminoïdes et les hydrates de carbone. Ces combinaisons protéïdo-hydrocarbonées résistent *in vitro* à la glycolyse qui fait disparaître le sucre libre, mais sont rompues facilement sous l'action des acides minéraux étendus et chauds ; le sucre réducteur ainsi libéré (d-glucose) devient dosable par les procédés ordinaires.

Chez l'homme normal, le taux du sucre sanguin est d'environ 1 gramme par litre.

M. Baudouin trouve 1 gr. 10 avec des variations en plus ou moins de 0 gr. 20.

Bang (47) réunit les chiffres suivants :

D'après Naunyn.....	0 gr. 70 à 1 gr.
D'après Klemperer.....	0 gr. 80 à 1 gr. 10

D'après Liefmann et Stern. 0 gr. 70 à 1 gr.
D'après Hollinger..... 0 gr. 70 à 1 gr.

Cummings et Piness (142), par la méthode d'Epstein, trouvent sur cent individus normaux, des chiffres variant de 0,45 à 1.20.

Williams et Humphreys (136), pour 113 sujets normaux, trouvent une moyenne de 1 gr. 07 par litre.

MM. Grigaut, Brodin et Rouzaud, à l'aide de la méthode de Bertrand, trouvent un chiffre moyen de 0 gr. 96 (143).

Ces chiffres ont été obtenus sur des malades examinés le matin, à jeun, au repos, avec du sang veineux prélevé au pli du coude. En effet, si le taux glycémique est assez constant d'un jour à l'autre, (dans ces conditions d'expérience), on sait que les efforts musculaires et surtout l'ingestion des aliments le modifient. On ne peut donc obtenir des données numériques comparables qu'en opérant toujours sur l'homme à jeun et au repos.

Le taux glycémique a été étudié dans divers états pathologiques.

A) Dans le diabète, on sait depuis longtemps qu'il est généralement élevé.

MM. Gilbert et Baudouin (144) ont montré que la glycémie des diabétiques est variable suivant la gravité du diabète, et en particulier suivant que les malades sont glycosuriques de façon transitoire ou permanente :

Deux diabétiques (qui présentent une glycosurie intermittente et peu prononcée dans les urines émi-

ses après les repas) ont un taux de 1 gr. 02 et 1 gr. 23, ces examens étant faits le matin à jeun ou cinq heures après les repas.

Deux autres diabétiques (qui présentent une glycosurie subcontinue, surtout marquée dans la période de quatre heures qui suit le repas et dans les quatre heures suivantes) ont respectivement 1 gr. 35 et 1 gr. 38 de sucre dans le sang.

Enfin des diabétiques à glycosurie continue ont 3 gr. 03, 4 gr. 35, 3 gr. 56, 3 gr. 91 de sucre dans le sang; cet examen était fait loin des repas.

Cummings et Piness (142), chez des diabétiques légers obtiennent de 0 gr. 44 à 1 gr. 43 de sucre sanguin.

B). Chez les malades atteints d'affections hépatiques, le taux glycémique est très voisin de la normale : M. Baudouin donne dans sa thèse le résultat des examens qu'il a pratiqués chez douze malades atteints de cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques, d'hépatite aiguë alcoolique ou de néoplasie des voies biliaires : la moyenne est de 1 gr. 25 par litre.

Nous avons nous-même trouvé des chiffres identiques.

C) Dans les néphrites chroniques, le taux du sucre sanguin, d'après Williams et Humphreys (136) est peu modifié au début ; plus tard si le malade fait des accidents urémiques, le taux du sucre sanguin serait élevé comme dans un cas grave de diabète.

Hammann et Hirshmann (134) ont noté également des valeurs élevées du taux glycémique.

D) Dans diverses maladies aiguës fébriles le taux du sucre sanguin est élevé.

Voici les constatations faites par MM. Grigaut, Brodin et Rouzaud (145).

Dans des cas de bronchite aiguë, congestion pulmonaire, rhumatisme articulaire aigu, fièvre typhoïde, accès paludéen : 1 gr. 27 à 1 gr. 50.

Dans une pneumonie au cinquième jour.....		1 gr. 70
—	deux jours après défervescence	1 gr. 05
Dans une pneumonie grave	(veille de la mort)	2 gr. 42
Dans une fièvre typhoïde grave	—	2 gr. 26

L'hyperglycémie cesse brusquement à la défervescence.

Cette hyperglycémie a été observée également par M. Lépine (146) dans les maladies aiguës ; il l'attribue à une augmentation de la glycogénie qui coexiste avec une diminution de la glycolyse.

MM. Achard, Ribot et Binet (147) ont noté dans quelques cas de grippe grave, avec température de 40 degrés et complications pulmonaires, une hyperglycémie appréciable (1 gr. 35-1 gr. 65).

Cependant Williams et Humphreys (136) dans 32 cas d'influenza, pneumonie, streptococcies, trouvent un chiffre moyen de 1 gr. 10 par litre.

Dans des affections non fébriles (anémie, entérite) ces mêmes auteurs trouvent un résultat identique (1 gr. 15).

Dans le cancer, Williams et Humphreys (136) notent 1 gr. 20 à 1 gr. 60 (9 cas de tumeurs malignes.

E) Dans les états de dysfonctionnement glandulaire, le taux glycémique, d'après divers auteurs, paraît normal.

F) Signalons enfin que dans la grossesse on n'observe pas d'élévation du sucre sanguin, sauf dans la deuxième partie du travail (Morris) (148).

CHAPITRE II

L'hyperglycémie provoquée, chez l'homme, à l'état normal et dans divers états pathologiques.

A) C'est une notion bien établie, depuis les travaux de M. Baudouin, que l'ingestion de 150 grammes de glucose provoque l'hyperglycémie. Dosant le sucre du sang avant l'ingestion, une heure après, et deux heures après, il constate dans le deuxième échantillon une augmentation manifeste, qui persiste encore dans le troisième.

Avant l'ingestion	1 h. après	2 h. après
—	—	—
0,89	0,95	
1,31	1,42	1,53
0,88	1,15	
1,20	1,51	
1,02	1,37	1,14
1,16	1,54	1,29

Il appelle « coefficient glycémique après une heure » le rapport :

$$\frac{\textit{Taux glycémique une heure après l'ingestion.}}{\textit{Taux glycémique avant l'ingestion.}}$$

Chez les sujets normaux, ce coefficient glycémique ne dépasse pas 1,35.

Ces résultats ont été confirmés par un grand nombre d'expérimentateurs.

Frank (149) après ingestion de 100 grammes de glycose, voit que le taux glycémique moyen passe de 0 gr. 9 à 1 gr. 20 après une heure, 0 gr. 9 après deux heures ; après ingestion de 200 grammes, il passe de 0 gr. 9 à 2 gr. 10 après une heure et 1 gr. 20 après deux heures.

Jacobsen (150) voit également que l'ingestion de 100 grammes de glucose fait passer, après une heure, le taux glycémique de 1 0/00 à 1,6 (chiffres extrêmes 1 gr. 20 et 2 gr. 30).

Hopkins (151) trouve dans les mêmes conditions qu'il peut s'élever à 1,56 après une demi-heure, une heure ou même davantage.

Hammann et Hirshmann (134) donnant 100 gr. de glucose dans 300 centimètres cubes d'eau et examinant à plusieurs reprises parallèlement le sang et l'urine, constatent que le sucre sanguin monte rapidement à un taux qui ne dépasse pas 1,5 ; cette valeur maxima est atteinte généralement en trente minutes, puis une baisse se produit plus ou moins rapidement

et le chiffre initial s'obtient à nouveau après une heure ou deux.

Même conclusion pour Cummings et Piness (142) qui sur 58 sujets normaux voient le chiffre du sucre sanguin monter nettement après la première heure et retomber à la normale, ou presque, après la deuxième heure.

Bailey (135) observe l'ascension du taux glycémique après l'ingestion de 30 grammes, ou même moins encore.

MM. Achard, Ribot et Binet (147) ont trouvé chez l'homme normal les chiffres suivants, par des dosages pratiqués avant, puis une demi-heure après, et une heure après l'absorption de 20 grammes de glucose.

	Avant	1/2 h. après	1 h. après
	—	—	—
1	1 gr. 05	1 gr. 27	1 gr. 05
2	1 gr. 10	1 gr. 10	1 gr. 10
3	0 gr. 95	0 gr. 95	1 gr.
4	1 gr. 15	1 gr. 15	1 gr. 15
5	1 gr. 05	1 gr. 35	0 gr. 9
6	1 gr. 05	1 gr. 50	1 gr. 05
7	1 gr. 05	1 gr. 20	0 gr. 75
8	0 gr. 95	1 gr. 45	0 gr. 95

« Donc chez le sujet normal, après absorption de 20 grammes de glucose, le sucre sanguin, en général, subit une légère augmentation, qui s'observe une demi-heure après l'épreuve, et a disparu une heure après le début de l'épreuve. »

B) Chez les diabétiques l'ingestion de 100 à 150 grammes de glucose provoque une hyperglycémie qui, par certains caractères se distingue nettement de celle qu'on voit chez les sujets normaux. Il y a lieu de l'étudier en faisant plusieurs prises de sang consécutives, une avant l'ingestion de sucre, une après trente minutes, une autre après soixante minutes, une autre enfin, si possible, après quatre-vingt-dix ou cent vingt minutes, car le caractère qui distingue cette hyperglycémie des diabétiques, est précisément qu'elle atteint son maximum plus tardivement que celle des sujets normaux et qu'elle persiste plus longtemps.

MM. Gilbert et Baudouin (144) ont publié les résultats d'examens pratiqués chez des diabétiques auxquels ils faisaient ingérer 150 grammes de glycose; les observations sont réparties en quatre groupes suivant que les malades ont une glycosurie intermittente post-prandiale, une glycosurie subcontinue avec maximum post-prandial, ou une glycosurie continue, ou enfin, sans glycosurie, présentent quelques accidents (migraines, obésité, eczéma, douleurs rhumatoïdes) qui permettent de les ranger parmi les « diabétiques frustes » de M. Achard.

	Avant l'ingestion	Après 1 heure	Après 2 heures
	—	—	—
Glycosurie intermittente...	1 gr. 02	2 gr. 15	—
—	1 gr. 23	2 gr. 50	2 gr. 02
Glycosurie subcontinue....	1 gr. 35	2 gr. 86	—
—	1 gr. 38	3 gr. 61	—

	Avant l'ingestion	Après 1 heure	Après 2 heures
Glycosurie continue.....	3 gr. 03	6 gr. 38	2 gr. 02
—	4 gr. 35	5 gr. 33	5 gr. 77
—	3 gr. 56	5 gr. 08	—
—	3 gr. 91	5 gr. 68	—
Diabétiques frustes.....	1 gr. 06	1 gr. 93	—
—	1 gr. 05	1 gr. 58	—
—	0 gr. 95	1 gr. 79	—

Malheureusement la plupart de ces observations ne contiennent pas le taux glycémique après la deuxième heure.

Cummings et Piness (142) en faisant ingérer 100 grammes de glucose, constatent chez 14 diabétiques une élévation du taux glycémique qui est plus forte après la deuxième heure qu'après la première heure (excepté dans deux cas).

Avant l'ingestion	1 h. après	2 h. après
0 gr. 44	0 gr. 99	1 gr. 43
0 gr. 60	0 gr. 93	1 gr. 37
0 gr. 82	0 gr. 93	0 gr. 93
0 gr. 82	0 gr. 99	1 gr. 59
1 gr. 04	1 gr. 04	1 gr. 43
1 gr. 10	1 gr. 21	1 gr. 10
1 gr. 10	1 gr. 50	2 gr. 00
1 gr. 20	2 gr. 80	3 gr. 40
1 gr. 23	1 gr. 37	1 gr. 70
1 gr. 26	1 gr. 59	1 gr. 65
1 gr. 30	1 gr. 55	1 gr. 90
1 gr. 32	3 gr. 08	3 gr. 73
1 gr. 43	1 gr. 76	2 gr. 20
1 gr. 43	1 gr. 70	2 gr. 09

Chez deux sujets exempts de glycosurie que les auteurs considèrent comme des diabétiques guéris, ils observent les chiffres suivants :

0 gr. 65	1 gr. 35	0 gr. 90
0 gr. 65	1 gr. 32	1 gr. 21

Hammann et Hirschmann (134) ont étudié chez des diabétiques l'effet de petites doses (15-20 grammes de glucose).

Avant l'ingestion	Après 30 min.	Après 60 min.
—	—	—
1 gr. 30	1 gr. 50	1 gr. 60
1 gr. 20	1 gr. 35	1 gr. 60

Ces chiffres sont très comparables à ceux que nous avons nous-même obtenus avec des doses identiques.

Williams et Humphreys (136) attribuent une grande valeur à l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire pour distinguer du vrai diabète les diabètes rénaux, caractérisés, comme nous l'avons vu, par une augmentation de la perméabilité rénale au glucose, et dans lesquels l'élévation du taux glycémique affecte le même type que chez les sujets normaux. Il n'y a donc pas lieu de leur refuser des assurances sur la vie.

C) Chez des malades atteints d'affections hépatiques diverses, M. Baudouin (10) a trouvé une hyperglycémie expérimentale beaucoup plus marquée que

chez les sujets sains : le coefficient glycémique augmente, dépasse souvent 2 sans atteindre 3, et ce serait là, d'après M. Baudouin, le meilleur signe qu'on puisse donner de l'insuffisance hépatique. Voici quelques résultats expérimentaux notés par lui :

	Avant l'ingestion	Après 1 heure	Après 2 heures
Cirrhose hypertrophique.	1 gr. 11	2 gr. 16	2 gr. 23
Cancer du foie	1 gr. 03	1 gr. 94	1 gr. 52
Cirrhose hypertrophique.	1 gr. 23	2 gr. 50	2 gr. 02
—	1 gr. 46	1 gr. 77	1 gr. 96
—	1 gr. 10	1 gr. 41	1 gr. 39
Chirrhose atrophique....	1 gr. 27	2 gr. 20	2 gr. 14

D) Au cours des néphrites, Hammann et Hirshmann ont observé différentes éventualités. S'il s'agit de néphrites chroniques sans hypertension, les malades présentent, après ingestion de 100 grammes de glucose, une ascension du taux glycémique qui est seulement un peu plus prolongée qu'à l'état normal :

Chez un malade atteint de néphrite chronique avec T A = 12-8.

Avant l'ingestion.....	1 gr. 03
Après 1/2 h.....	1 gr. 32
Après 1 h	1 gr. 39
Après 1 h. 1/2.....	1 gr. 44
Après 2 h.....	1 gr. 17
Après 3 h	1 gr. 15
Après 4 h	0 gr. 98

Au contraire chez des malades hypertendus, la courbe fait une ascension lente et prolongée comme chez un diabétique.

	1re observation	2e observation
Avant.....	1,00	1,30
Après 1/2 h.....	1,50	1,75
Après 1 h.....	1,90	2,10
Après 1 h. 1/2 ...	1,95	3,00
Après 2 h.....	2,00	2,80
Après 3 h.....	1,80	2,30
Après 4 h.....	1,40	
	T A = 25-18	T A = 24-14

Mêmes conclusions dans le mémoire de Bailey (135). « L'hyperglycémie alimentaire est retardée et prolongée dans la néphrite. » Chez les diabétiques atteints de sclérose rénale, l'hyperglycémie alimentaire est aussi nettement prolongée.

D) Dans les maladies aiguës fébriles, l'hyperglycémie est plus durable qu'à l'état normal (Hammann et Hirschmann) (134). Ils notent, pour une pneumonie en défervescence :

Avant l'ingestion.....	1 gr. 00
Après 1/2 h.....	1 gr. 64
Après 1 h.....	1 gr. 95
Après 1 h. 1/2.....	1 gr. 72
Après 2 h.....	1 gr. 74
Après 2 h. 1/2.....	1 gr. 56

E) Dans le cancer, l'hyperglycémie expérimentale a été étudiée par Rohdenburg, Bernhard et Kreh-

biel (152). Chez 24 sujets porteurs de carcinomes, et 1 atteint de sarcome, ils ont constaté des anomalies intéressantes dans la courbe de la glycémie.

Avant l'épreuve, elle était normale (1 gr. environ) ; après l'ingestion, de 100 grammes de glycose, elle s'élevait rapidement pour atteindre 1, 8 à 2 au bout de quarante cinq minutes, et deux heures après l'ingestion, le taux du sucre était encore identique ou même supérieur (2, 8, 3, 5). Même avec ces fortes hyperglycémies, le glycose n'apparaît que 41 fois sur 100 dans l'urine des cancéreux.

L'insuffisance glycolytique avait été observée chez des cancéreux dès 1898 par M. M. Achard et Weil (39),

F.) Enfin l'hyperglycémie provoquée a fait l'objet de nombreux travaux chez des malades atteints de dysfonctionnement glandulaire.

Chez cinq malades hyperthyroïdiens, Hammann et Hirshmann observent une courbe élevée, soutenue, prolongée, comme dans le diabète, tandis qu'un jeune homme atteint de goitre simple présente une courbe d'hyperglycémie normale. Deux malades présentant des symptômes d'hyperfonctionnement hypophysaire ont également des courbes du type diabétique.

G) Pour terminer, nous dirons quelques mots des résultats obtenus chez l'homme normal par l'injection sous-cutanée d'extrait surrénal.

Hammann et Hirshmann (134) donnent 50 grammes de glycose le matin à jeun, puis une demi-heure ou une heure après injectent sous la peau 0 milligr. 66

à 1 milligramme d'épinéphrine. Ils observent une prompte ascension du sucre sanguin, qui atteint son maximum en une heure et retombe ensuite au chiffre primitif. Avec 1 milligramme d'épinéphrine ils observent toujours de la glycosurie ; avec 0 milligr. 66, ils n'en observent jamais.

Les mêmes auteurs injectent à un diabétique artérioscléreux et hypertendu, faiblement glycosurique, un milligramme d'adrénaline :

Avant l'injection	1 gr. 25
Après 15 minutes	1 gr. 30
Après 30 —	1 gr. 25
Après 45 —	1 gr. 35
Après 1 heure	1 gr. 50
Après 1 h. 1/2	1 gr. 60
Après 2 heures	1 gr. 50

On voit combien dans ce cas complexe l'hyperglycémie se prolonge.

CHAPITRE III

Recherches personnelles sur l'hyperglycémie provoquée

Nous avons utilisé pour nos recherches la méthode de Lewis et Benedickt modifiée par Epstein. Nous

procédons de la façon suivante : Le sang a toujours été recueilli par ponction veineuse au pli du coude, en ayant soin de détacher le lien de caoutchouc qui serrait le bras, avant de faire la prise de sang. A l'aide d'une seringue Record exactement calibrée, nous recevons 0 cmc, 2 de sang dans 0 cmc, 8 d'eau distillée ; on agite et on verse dans 1,5 centimètre cube d'une solution saturée d'acide picrique. Les albumines se précipitent, on filtre, et dans un tube à essai, on chauffe 1 centimètre cube du filtrat jusqu'à ce que l'on n'ait plus que 2 ou 3 gouttes ; on ajoute alors 0, cmc 5 d'une solution de $CO^3 Na^2$ Solvay à 10 pour 100 ; on fait bouillir à nouveau ; le liquide prend une coloration rouge d'autant plus intense qu'il y a plus de sucre. On ajoute à ce moment 1 centimètre cube d'eau distillée, et on verse dans le tube gradué de l'hémoglobinomètre de Gowers. Dès lors le procédé est calqué sur le dosage de l'hémoglobine, en comparant la couleur du liquide obtenu avec un tube étalon.

Nos prises de sang étaient faites, la première avant l'absorption du glycose, la deuxième après trente minutes, la troisième après soixante ou quatre-vingts minutes.

Nous faisions ingérer au malade 20 à 25 grammes de glucose dans 200 centimètres cubes d'eau. Ces doses faibles suffisent parfaitement à déceler des différences appréciables, à la condition d'examiner le sang assez tôt après l'ingestion.

L'épreuve était pratiquée le matin de bonne

heure, le malade étant à jeun, et restant couché pendant tout le temps de l'épreuve.

Afin de comparer l'action des divers sucres, nous avons souvent étudié l'hyperglycémie expérimentale après ingestion de 20-25 grammes de galactose ou de 20-25 grammes de lévulose.

Nous grouperons les résultats de nos recherches en trois chapitres :

A) *Sujets normaux.*

B) *Insuffisance glycolytique*: diabétiques avérés; diabétiques frustes; fébricitants.

C) *Affections hépatiques.*

A) Sujets Normaux

R... vingt-sept ans, rhumatisme articulaire aigu guéri, apyrétique.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose
	—	—
Avant.....	0,96	1,00
Après 30 minutes.....	1,18	1,25
Après 60 minutes.....	1,00	0,95

B... trente-deux ans (bronchite aiguë, guérie).

	20 gr. glycose
	—
Avant.....	0,85
Après 30 minutes.....	1,10
Après 60 minutes.....	0,88

D..., vingt-huit ans (érythème noueux guéri).

	20 gr. galactose	20 gr. lévulose
	—	—
Avant.....	0,90	0,92
Après 30 minutes.....	1,22	1,16
Après 60 minutes.....	0,84	0,88

S..., dix-sept ans (fatigue).

	20 gr. glycose	20 gr. lévulose
	—	—
Avant.....	0,95	0,92
Après 30 minutes.....	0,95	1,08
Après 60 minutes.....	0,95	0,90

B) Insuffisance glycolytique

Bur..., soixante-huit ans. Diabète avec dénutrition. Tuberculose du sommet gauche. Albuminurie. Œdème des membres inférieurs.

Urines : 2 litres. Sucre. 58 grammes par litre.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose
	—	—
Avant.....	1,56	1,44
Après 30 minutes.....	2,10	1,65
Après 60 minutes.....	1,95	1,40

Desf..., cinquante-cinq ans. Il y a douze ans, a présenté de la polyphagie et de la polydypsie. Il y a trois ans, furoncle du cuir chevelu et chute spontanée de toutes les dents. Prurit vulvaire. Amaigrissement. Troubles visuels. La glycosurie a été reconnue il y a un an.

Urines : 3 litres. Sucre : 32 grammes par litre.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose	20 gr. lévulose
	—	—	—
Avant.....	1,50	1,56	1,60
Après 30 minutes.....	1,50	1,86	1,60
Après 60 minutes.....	1.85	1,52	1,60

Sci..., cinquante-cinq ans. Le diabète a débuté il y a environ quatre ans par de l'asthénie et des douleurs névralgiques ; puis soif intense et polyurie sans polyphagie.

Urines : 4 litres. Sucre : 26 grammes par litre.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose	20 gr. lévulose
	—	—	—
Avant.....	2,04	2,40	2,35
Après 30 minutes.....	2,46	2,80	2,78
Après 60 minutes.....	2,36	2,32	2,36

Chau..., trente-neuf ans. Diabète. La glycosurie a été constatée pour la première fois il y a un an à la suite de prurit vulvaire. Actuellement polyurie et polydypsie.

Urines : 4 litres et demi. Sucre : 41 grammes par litre.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose	20 gr. lévulose
	—	—	—
Avant.....	1,24	1,60	1,32
Après 30 minutes...	1,44	1,60	1,30
Après 60 minutes...	1,50	1,60	1,40

Mai..., quarante ans. Diabète. Glycosurie reconnue dans un service de chirurgie où l'on pratique l'amputation de l'avant-bras pour phlegmon des gaînes. Amaigrissement. Pas de symptômes fonctionnels.

Actuellement : des traces de sucre.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose	20 gr. lévulose
	—	—	—
Avant.....	0,90	0,88	0,90
Après 30 minutes.....	1,20	1,25	0,92
Après 60 minutes.....	1,24	0,90	0,92

Bour..., cinquante-sept ans. Diabète. Syphilis ancienne. Début du diabète il y a vingt ans. Troubles oculaires traités par injections de cyanure de mercure.

Urines : 2 l. 500. Sucre : 22 gr. 50 par litre.

	20 gr glycose	20 gr. lévulose
	—	—
Avant.....	2,60	2,65
Après 30 minutes.....	2,60	2,65
Après 60 minutes.....	2,55	2,70

Re..., cinquante ans. Diabète et obésité. Glycosurie reconnue il y a quatre ans, à l'occasion de névralgies lombo-sacrées; très amélioré par le régime. Sucre : 10 grammes par litre.

	20 gr. glycose
	—
Avant.....	1,60
Après 30 minutes.....	1,76
Après 60 minutes.....	1,92

Bell..., soixante-trois ans. Diabète. Chute des dents. Abolition des réflexes rotuliens.

Urines : 4 l. 1/2. Sucre : 20 grammes par litre.

	20 gr. glycose	40 gr. glycose
	—	—
Avant.....	2,40	2,05
Après 30 minutes.....	2,40	2,45
Après 60 minutes.....	2,40	2,90

	20 gr. lévulose	40 gr. lévulose
	—	—
Avant	2,32	2,40
Après 30 minutes	2,30	2,68
Après 60 minutes	2,30	2,36

Gui..., soixante ans. Diabète. Chute des dents. Polydypsie et polyphagie modérées. Asthénie. Urines : 2 litres. Sucre : 46 gr. par litre.

	20 gr. glycose
	—
Avant	1,80
Après 30 minutes	2,04
Après 60 minutes	2,42

Geo..., soixante-quatre ans. Insuffisance glycolytique. Hémiplégie droite organique datant de quatre semaines ; tendance à la contracture. Cœur et poumons normaux. Glycosurie légère à l'entrée.

	20 gr. glycose	20 gr. lévulose
	—	—
Avant	0,78	0,70
Après 30 minutes	0,93	0,82
Après 60 minutes	0,95	0,68

Dou..., cinquante-neuf ans. Diabète insipide. Antécédents rhumatismaux ; il y a une dizaine d'années a présenté de la polydypsie, buvait 5 à 6 litres d'eau ou de cidre ; urines abondantes. Cette polyurie a disparu il y a deux ans. Actuellement le malade boit deux litres par jour. Foie normal. Tremblement des doigts. Cauchemars. Réflexes exagérés.

Urines 2 l. 500, pas de glycosurie.

	20 gr. glycose	20 gr. glycose
Avant.....	0,75	0,66
Après 30 minutes.....	0,78	0,95
Après 60 minutes.....	0,98	1,08

Et..., quarante-huit ans. Glycosurie peu abondante, légère polydypsie. Pas de troubles fonctionnels.

Urines : 3 litres. Sucre : 4 grammes par litre.

	20 gr. glycose
Avant.....	0,92
Après 30 minutes.....	1,35
Après 60 minutes.....	1,24

Le Gou..., vingt-huit ans. Pneumonie du sommet droit.

	20 gr. galactose (9 avril)
Avant.....	1,05
Après 30 minutes.....	1,20
Après 60 minutes.....	0,96

10 avril. — Défervescence.

	20 gr. galactose (12 avril)
Avant.....	0,90
Après 30 minutes.....	1,09
Après 60 minutes.. ...	0,90

Em. ., trente-trois ans, grippe sévère 40 degrés.

	20 gr. glycose (9 avril)
Avant.....	1,03
Après 30 minutes.....	1,20
Après 60 minutes.....	1,25

11 avril. — Défervescence.

	20 gr. glycose (17 avril)
Avant.....	0,73
Après 30 minutes.....	0,98
Après 60 minutes.....	0,76

De ces examens nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

Chez le sujet normal, l'ingestion de 20 grammes de glycose, de galactose ou de lévulose détermine une légère augmentation du sucre sanguin qui est appréciable après une demi heure et a toujours disparu au bout d'une heure ; à ce moment il y a souvent un taux glycémique inférieur au taux primitif.

Dans un quart des cas à peu près, cette élévation n'a pu être constatée, soit que 20 grammes ne suffisent pas à la déterminer, soit qu'elle se produise dans les premières minutes après l'ingestion.

Chez les insuffisants glycolytiques, le taux glycémique est nettement augmenté après la première demi-heure dans la plupart des cas ; et il est toujours augmenté après la deuxième demi-heure. L'élévation du taux glycémique après une heure nous paraît caractéristique de l'insuffisance glycolytique.

L'insuffisance glycolytique du diabète accompagné de glycosurie, comme celle du diabète fruste, et celle des maladies aiguës fébriles se traduisent par la même ascension prolongée.

Il est intéressant de rapprocher ces variations de l'hyperglycémie alimentaire de celles des échanges respiratoires. Chez un sujet normal si l'hypergly-

cémie baisse après une demi-heure c'est que le sucre est brûlé dans l'organisme.

En effet les recherches déjà citées de MM. Achard et Desbouis ont montré que précisément c'est vers la quarante-cinquième minute après l'ingestion que l'élimination du CO^2 atteint son maximum. Au contraire, chez un insuffisant glycolytique, cette combustion ne se produit pas, et le taux glycémique continue à monter une heure après l'ingestion de sucre.

La recherche simultanée du sucre dans le sang et de l'acide carbonique dans l'air expiré, après ingestion de 20 grammes de glycose, est démonstrative à cet égard :

C.... vingt-cinq ans, normal.

	Sucre sanguin	CO^2 exhalé
	—	—
Avant ingestion....	0,95	2,5 o/o
Après 30 minutes..	1,45	2,5 o/o
Après 45 minutes..	1,30	3,1 o/o
Après 60 minutes..	0,95	2,5 o/o

(Achard Ribot et Binet) (147)

Nous avons fait la même recherche chez un diabétique.

	Sucre sanguin	CO^2 exhalé
	—	—
Avant ingestion....	1,50	2,6 o/o
Après 40 minutes..	1,50	2,6 o/o
Après 60 minutes..	1,85	2,6 o/o

Nous avons constaté d'autre part que l'ingestion de

galactose ou de lévulose déterminait chez le diabétique des modifications de la glycémie exactement comparables à celles qui s'observeraient chez un sujet normal : tantôt élévation après une demi-heure, et baisse à la fin de l'heure, tantôt élévation nulle : le taux glycémique après une heure est le même qu'avant l'ingestion. Ces faits confirment les observations antérieures de MM. Achard et Weill, et de MM. Achard et Desbouis.

Nous avons constaté dans deux cas de diabète avec forte hyperglycémie (Bour... 2 gr. 60 et Bell... 2 gr. 40) qu'il n'y avait pas d'hyperglycémie provoquée après ingestion de 20 grammes de glycose, pas plus d'ailleurs qu'après l'ingestion de 20 grammes de lévulose. Nous avons cherché tout d'abord si la méthode employée était suffisamment sensible pour les sangs contenant une forte proportion de sucre : en ajoutant aux deux dixièmes de centimètres cubes de sang examiné, un centimètre cube d'une solution aqueuse de glucose telle que le taux par litre passe de 2 gr. 40 à 2 gr. 70 ou 3 grammes, nous avons constaté que par le dosage on retrouvait exactement la quantité de glucose ajouté. Donc il n'y a pas lieu d'incriminer la méthode ; peut-être l'hyperglycémie est-elle d'apparition tardive (après la première heure) ; ou bien la dose de 20 grammes est insuffisante chez les diabétiques très hyperglycémiques. Nous avons cherché chez Bell... l'effet d'une ingestion de 40 grammes de glycose et de 40 grammes de lévulose : or les 40 grammes de glycose n'ont pas été utilisés, tandis

que les 40 grammes de lévulose étaient utilisés normalement.

Ainsi donc l'hyperglycémie alimentaire est une épreuve qui renseigne avec une certaine précision sur l'utilisation des sucres dans l'organisme. La valeur en serait évidemment très amoindrie, si le malade examiné présentait quelque affection gastro-intestinale susceptible d'entraver la résorption de la solution sucrée. D'autre part cette épreuve ne met pas en jeu exclusivement la glycolyse dans les tissus : la perméabilité rénale intervient pour une certaine part ; nous avons déjà vu que dans les néphrites chroniques avec hypertension, l'hyperglycémie provoquée affecte exactement le même type « prolongé » que dans le diabète. Il y a là une cause d'erreur qui n'existe pas dans la méthode de l'étude des échanges respiratoires.

C) Affections hépatiques.

N..., soixante-huit ans. Foie dur, bosselé, douloureux. Cancer du foie secondaire probablement à un cancer de la grande courbure de l'estomac. Amaigrissement. Teint jaune paille.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose
	—	—
Avant.....	0,80	0,83
Après 30 minutes.....	0,88	0,83
Après 60 minutes.....	1,20	1,15

P... soixante-seize ans. Subictère de la peau et des conjonctives ; matières fécales décolorées ; pas de pigments biliaires

dans les urines; le foie est de dimensions normales; pas d'antécédents hépatiques.

	20 gr. glycose	20 gr. lévulose
Avant	1,28	0,97
Après 30 minutes	1,25	1,08
Après 60 minutes	1,28	1,30

B..., quarante-trois ans. Ictère grave. Hémorragies cutanées. Oligurie. Pas d'antécédents hépatiques.

	20 gr. glycose
Avant	1,20
Après 30 minutes	1,20
Après 60 minutes	1,22

L..., quarante ans. Cirrhose alcoolo-tuberculeuse. Foie gros et douloureux ; un peu d'ascite ; circulation collatérale assez développée.

	20 gr. glycose
Avant	0,80
Après 30 minutes	0,80
Après 60 minutes	1,16

D..., trente-et-un ans. Ictère catarrhal datant de huit jours. Température 37°8. Urines 1 litre.

	20 gr. glycose	20 gr. galactose
Avant	0,96	0,90
Apres 30 minutes	0,96	0,92
Après 60 minutes	0,92	0,92

S..., vingt et un ans. Ictère catarrhal cholurique. Température 38°6. Urines 1 l. 500.

	20 gr. galactose
Avant	0,92
Après 30 minutes	0,94
Après 80 minutes	1,20

B..., trente-deux ans. Ictère catarrhal cholurique. Température 38°2. Urines 1 l. 800.

	20 gr. galactose
Avant	0,90
Après 30 minutes	0,95
Après 60 minutes	1,14

C..., soixante-dix ans. Ictère chronique datant de six mois. Amaigrissement. Cachexie. Cancer de la tête du pancréas sans propagation au foie (vérifié à l'autopsie).

	25 gr. galactose
Avant	1,00
Après 30 minutes	1,22
Après 60 minutes	1,04

D) Chez six diabétiques, nous avons recherché si l'injection intra-musculaire d'un milligramme d'adrénaline modifiait le taux glycémique :

	Avant	Après 10 m.	Après 20 m.	Après 30 m.	Après 45 m.
Bu.....	1,40	1,72	1,44		
Desf....	1,95	1,85	1,95		
Bour (1°).	2,34	1,95	1,50		
— (2°).	2,95	2,10		2,62	3,30
Bel.....	2,20	1,80	1,95		2,55
Et.....	0,90	0,92	0,92		
Gui.....	1,40	1,22	1,42		1,76

Nous donnons par comparaison les chiffres suivants :

S. (normal).	0,40	0,62	0,45
A. (normal).	0,96	1,25	0,90

L'injection d'adrénaline provoque donc chez les diabétiques de l'hyperglycémie comme chez le sujet normal ; mais avant l'hyperglycémie qui survient tardivement, il y a généralement une phase d'hypoglycémie ; les examens doivent donc être multipliés et pratiqués tardivement. Chez Desf. et Bour. (1°) nous n'avons observé que la phase d'hypoglycémie ; un examen ultérieur nous eût peut-être démontré l'hyperglycémie.

E) Enfin chez deux diabétiques nous avons cherché si l'ingestion de 300 grammes de lait modifiait le taux glycémique : nous n'avons observé aucune modification appréciable après une demi-heure, une heure, une heure et demie. Il est vrai qu'il s'agissait de diabétiques florides ; il n'en serait peut-être pas de même pour des diabétiques cachectiques.

CHAPITRE IV

Recherches personnelles sur la glycémie normale et sur l'hyperglycémie provoquée chez le chien.

Le taux glycémique chez le chien, à l'état normal, et en dehors des périodes digestives, est beau-

coup moins constant qu'il ne l'est chez l'homme.

Bang (47), cite les chiffres indiqués par divers auteurs, qui ont noté des variations très étendues.

Otto.....	1 gr. 30 à 2 gr. 10
Seegen.....	1 gr. 10 à 2 gr. 30
Michaelis et Rona....	1 gr. 00 à 2 gr. 20
De Meyer.....	0 gr. 40 à 1 gr. 90

L'ingestion de glucose provoque, chez le chien, une hyperglycémie absolument calquée sur celle de l'homme.

Nous avons préféré recourir aux injections intraveineuses afin de supprimer les causes d'erreur qui peuvent tenir à des défauts de la résorption gastro-intestinale, et à des troubles du fonctionnement hépatique.

Nous utilisions des solutions de glycose, galactose ou lévulose, à 40 grammes par litre, et injectées lentement dans la veine saphène, après les avoir réchauffées à la température de 38 degrés environ.

Les chiffres suivants donnent une idée de l'hyperglycémie provoquée chez le chien normal par les injections intraveineuses de glucose, galactose ou lévulose.

Chien de 8 kilogs.

5 mai. — Injection intra-veineuse de 2 grammes de glycose.

Avant l'injection, le sucre sanguin :.....	0 gr. 40
Après 5 minutes —	0 gr. 92
Après 10 — —	0 gr. 52
Après 20 — —	0 gr. 42
Après 40 — —	0 gr. 42

6 mai. — Injection intra-veineuse de 8 grammes de glycose.

Avant l'injection, le sucre sanguin :	.....	0 gr. 60
Après 5 minutes	—	2 gr. 50
Après 10	—	1 gr. 50
Après 20	—	1 gr. 10
Après 30	—	0 gr. 60
Après 45	—	0 gr. 56

Chien 9 kilogs.

3 septembre. — Injection intra-veineuse de 3 grammes de galactose.

Avant l'injection, le sucre sanguin :	.....	0 gr. 96
Après 5 minutes	—	2 gr.
Après 10	—	2 gr. 10
Après 20	—	1 gr. 80
Après 35	—	1 gr. 22
Après 45	—	1 gr. 08

4 septembre. — Injection intra-veineuse de 8 grammes de galactose.

Avant l'injection, le sucre sanguin :	.....	1 gr. 05
Après 5 minutes	—	2 gr. 40
Après 10	—	2 gr. 20
Après 18	—	1 gr. 64
Après 38	—	1 gr. 20
Après 80	—	1 gr. 10

Chien de 10 kilogs.

3 septembre. — Injection intra-veineuse de 3 gr. 50 de lévulose.

Avant l'injection, le sucre sanguin :		0 gr. 88
Après 5 minutes	—	1 gr. 05
Après 12 —	—	1 gr. 62
Après 20 —	—	1 gr. 70
Après 50 —	—	1 gr.

4 septembre. — Injection intra-veineuse de 9 grammes de lévulose.

Avant l'injection, le sucre sanguin :		0 gr. 90
Après 5 minutes	—	2 gr. 90
Après 10 —	—	1 gr. 84
Après 18 —	—	1 gr. 00
Après 40 —	—	1 gr. 00
Après 80 —	—	1 gr. 00

Donc l'injection intra-veineuse de glucose, galactose, ou lévulose, détermine une hyperglycémie expérimentale très nette, qui atteint très rapidement son maximum (avant la quinzième minute qui suit la fin de l'injection) et redescend après vingt à trente minutes pour se retrouver au taux initial ; nous avons souvent noté de l'hypoglycémie relative une heure après l'injection.

La hauteur et la durée de l'ascension sont d'autant plus grandes qu'on injecte une dose plus considérable de sucre, mais sans qu'il y ait une proportionnalité absolue.

Nous devons en outre noter le fait suivant :

Si, une heure ou une heure et demie après une première injection intra-veineuse, on pratique une deuxième injection semblable ou même contenant

une quantité de sucre plus considérable, l'ascension provoquée du taux glycémique est beaucoup moindre que dans la première expérience.

Chien 9 kilogs.

Avant l'injection, le sucre sanguin = ...		0 gr. 96
3 h. 10 fin de l'injection (3 gr. de galactose I.-V.)		
3 h. 15	le sucre sanguin = ...	2 gr.
3 h. 20	—	2 gr. 10
3 h. 30	—	1 gr. 80
3 h. 45	—	1 gr. 22
3 h. 55	—	1 gr. 08
4 h. 10	—	0 gr. 85
4 h. 20	Injection intra-veineuse de 8 grammes de galactose (fin de l'injection).	
4 h. 25	le sucre sanguin = ...	1 gr. 45
4 h. 32	—	1 gr. 40
4 h. 40	—	1 gr. 00

Chien 10 kilogs.

Avant l'injection, le sucre sanguin = ...		0 gr. 88
3 h. 20	Injection intra-veineuse de 3 grammes de lévulose (fin de l'injection).	
3 h. 25	le sucre sanguin = ...	1 gr. 05
3 h. 32	—	1 gr. 62
3 h. 40	—	1 gr. 70
4 h. 10	—	1 gr. 00
4 h. 25	—	0 gr. 80
4 h. 36	Injection intra-veineuse de 8 grammes de lévulose (fin de l'injection).	

4 h. 40	le sucre sanguin = ...	1 gr. 35
4 h. 47	—	1 gr. 40
5 h. 05	—	1 gr. 05

Il en est de même avec le glycose.

Nous avons tendance à conclure que dans ces cas, la première injection intra-veineuse a excité la fonction glycolytique, et lorsqu'on pousse la deuxième injection, la destruction de sucre est plus forte et plus rapide.

Nous avons trouvé dans le livre de Bang (47) le résumé d'expériences qui concernent des lapins auxquels on fait ingérer des solutions glucosées.

Les conditions sont loin d'être identiques, mais il nous paraît utile de rapporter ces expériences, à titre de comparaison. Chez un lapin bien nourri, on donne à ingérer 5 grammes de glycose ; son sucre sanguin passe de 0 gr. 9 à 1 gr. 7, et revient au chiffre initial après trois heures ; à ce moment on lui fait ingérer 10 grammes de glucose ; après une heure, le taux glycémique est de 1,8 o/oo mais après la deuxième heure il est revenu à la normale. Après une nouvelle ingestion de 10 grammes de glycose, le taux glycémique monte après une heure à 1,7, après deux heures à 2, après trois heures à 1,7 et redescend au chiffre initial après quatre heures. La deuxième ingestion a donc provoqué une ascension aussi forte mais plus courte que la première.

Les résultats sont encore plus nets si l'on expérimente sur des lapins inanitiés.

Un lapin à jeun depuis cinq jours, reçoit par ingestion 10 grammes de glycose ; auparavant le taux glycémique est de 1,1 ; après trente minutes il est de 1,2 ; après soixante minutes il est de 1,9 ; après une heure et demie 2,5 ; après deux heures 2,3 ; après trois heures 1,9 ; après quatre heures 2,00. A ce moment on fait ingérer à nouveau 10 grammes de glycose ; après trente minutes, le taux glycémique est de 1,7 ; après une heure 1,8 ; après deux heures 1,9 ; après trois heures il retombe à 1,10. Donc la deuxième ingestion de glucose a peut-être provoqué la prolongation de l'hyperglycémie, mais ne l'a pas augmentée.

* * *

Nous avons pratiqué à maintes reprises des ligatures du canal de Wirsung chez le chien afin d'étudier la courbe de l'hyperglycémie après injection de solutions sucrées : nous exposerons ici le résultat de ces recherches.

Nous pratiquions toujours, avant cette intervention, l'épreuve de l'hyperglycémie avec le glucose, le galactose ou le lévulose, de façon à connaître exactement comment se comportait le chien à l'état normal.

Obs. I. — Chien 5 kilos à jeun.

10 avril. — Injection intra-veineuse de 3 grammes glycose.

	Taux glycémique.
Avant injection.....	0 gr. 90
Après 5 minutes.....	1 gr. 70
Après 10 —	1 gr. 62
Après 20 —	1 gr. 15
Après 40 —	0 gr. 85

11 avril. — Ligature du canal de Wirsung.

12 avril. — L'animal est en bon état de santé.

Avant injection.....	1 gr. 05

Injection intra-veineuse de 3 grammes de glycose.

Après 5 minutes.....	1 gr. 65
Après 10 minutes.....	1 gr. 60
Après 20 —	1 gr. 40
Après 40 —	1 gr. 20

16 avril. — Injection intra-veineuse de 3 grammes de glycose :

Avant injection.....	0 gr. 85
Après 5 minutes.....	1 gr. 30
Après 10 —	1 gr. 20
Après 20 —	0 gr. 95
Après 40 —	0 gr. 85

Obs. II. — Chien de 10 kilos.

16 avril. — Avant ligature du canal de Wirsung.

Injection intra-veineuse de 8 grammes de glycose.

Avant injection.....	0 gr. 84
Après 5 minutes.....	4 gr. 00
Apres 10 —	2 gr. 10
Après 20 —	2 gr. 00
Après 30 —	1 gr. 60
Après 60 —	1 gr. 00

Trois jours après la ligature, l'animal paraissant bien portant, même injection :

Avant ligature	0 gr. 70
Après 5 minutes	2 gr. 10
Après 10 —	1 gr. 80
Après 20 —	1 gr. 60
Après 30 —	1 gr. 05
Après 40 —	0 gr. 62

Donc réaction comparable, mais élévation du taux glycémique moindre qu'avant l'opération.

Obs. III. — Chien de 8 kilos.

Avant l'injection	0 gr. 56

Injection intra-veineuse de 3 grammes de glycose.

Après 5 minutes	0 gr. 92
Après 10 —	0 gr. 62
Après 20 —	0 gr. 55
Après 45 —	0 gr. 48

Injection intra-veineuse de 8 grammes de glycose.

Avant l'injection	0 gr. 60
Après 5 minutes	2 gr. 60
Après 10 —	1 gr. 50
Après 20 —	1 gr. 15
Après 45 —	0 gr. 56

Le lendemain, ligature du canal de Wirsung. Trois jours après, nouvelle injection intra-veineuse de 3 grammes.

Avant l'injection	0 gr. 90
Après 5 minutes	1 gr. 15
Après 10 —	1 gr. 15
Après 25 —	0 gr. 90
Après 45 —	0 gr. 92

Le quatrième jour après la ligature, on fait une injection intra-veineuse de 4 gr. 50 de glycose.

Avant l'injection.....	0 gr. 50
Après 5 minutes.....	1 gr. 35
Après 10 —	1 gr. 30
Après 25 —	0 gr. 95
Après 45 —	0 gr. 55

Le sixième jour injection intra-veineuse de 8 grammes de glycose.

Avant l'injection.....	0 gr. 80
Après 5 minutes.....	1 gr. 60
Après 10 —	1 gr. 25
Après 20 —	0 gr. 95
Après 40 —	0 gr. 82
Après 60 —	0 gr. 82

Observation IV. — Chien 11 kilos.

Avant la ligature du pancréas, on pratique une injection intra-veineuse de 5 grammes de glycose.

Avant l'injection.....	0 gr. 80
Après 5 minutes.....	1 gr. 70
Après 10 —	1 gr. 32
Après 20 —	0 gr. 96
Après 40 —	0 gr. 82

Trois jours après la ligature, nouvelle épreuve ; mais le chien a désuni sa cicatrice et fait de la péritonite :

Avant injection.....	0 gr. 87

Injection intra-veineuse de 5 grammes de glucose.

Après 5 minutes..... 1 gr. 96
Après 10 — 1 gr. 78
Après 20 — 1 gr. 44
Après 45 — 1 gr. 25

La péritonite est suivie d'insuffisance glycolytique.

Obs. V. — Chien de 9 kilogrammes.
3 septembre, avant l'injection..... 0 gr. 96
Injection de 3 grammes de galactose.

Après 5 minutes..... 2 gr. 00
Après 10 — 2 gr. 10
Après 20 — 1 gr. 80
Après 45 — 1 gr. 02

4 septembre, avant l'injection..... 1 gr. 05
Injection de 8 grammes de galactose.

Après 5 minutes..... 2 gr. 40
Après 10 — 2 gr. 20
Après 20 — 1 gr. 64
Après 45 — 1 gr. 15.

5 septembre. — Ligature du canal de Wirsung.
8 septembre, avant l'injection..... 1 gr. 02
Injection intra-veineuse de 3 grammes de galactose.

Après 5 minutes..... 1 gr. 34
Après 10 — 1 gr. 30
Après 20 — 1 gr. 05
Après 45 — 1 gr. 06

10 septembre, avant l'injection..... 1 gr. 10
Injection intra-veineuse de 8 grammes de galactose.

Après 5 minutes.....	1 gr. 76
Après 10 —	1 gr. 50
Après 20 —	1 gr. 44
Après 45 —	1 gr. 15

Obs. VI. — Chien 9 kgr. 500.

Avant l'injection.....	0 gr. 88

Injection intra-veineuse de 3 grammes de lévulose.

Après 5 minutes.....	1 gr. 62
Après 10 —	1 gr. 70
Après 20 —	1 gr. 25
Après 45 —	0 gr. 90

Le lendemain, injection intra-veineuse de 8 grammes de lévulose.

Avant.....	0 gr. 90
Après 5 minutes.....	2 gr. 90
Après 10 —	1 gr. 84
Après 20 —	1 gr. 00
Après 45 —	1 gr. 00

Puis ligature du canal de Wirsung.

Trois jours après cette opération, injection intra-veineuse de 3 grammes de lévulose.

Avant.....	0 gr. 96
Après 5 minutes.....	1 gr. 20
Après 10 —	1 gr. 10
Après 20 —	0 gr. 95
Après 45 —	0 gr. 90

Le surlendemain injection intra-veineuse de 8 grammes de lévulose.

Avant.....	0 gr. 92
Après 5 minutes.....	1 gr. 70
Après 10 —	1 gr. 55
Après 20 —	1 gr. 20
Après 45 —	0 gr. 98
Après 60 —	1 gr. 00

Nous avons fait plusieurs fois des expériences de ce genre, et les résultats ayant été concordants, nous pouvons conclure qu'après la ligature du canal de Wirsung (à partir du troisième ou du quatrième jour) il y a une augmentation du pouvoir glycolytique *in vivo* : une certaine quantité de sucre (glycose, galactose ou lévulose) injectée dans les veines, détermine une augmentation du taux glycémique qui est beaucoup moins importante qu'elle ne l'était, avant l'intervention, pour une dose identique.

M. Lépine (23) avait déjà noté l'augmentation du pouvoir glycolytique *in vitro* du sang de chien après ligature du canal de Wirsung, il l'attribue à une augmentation de la sécrétion interne, due à la forte pression existant dans les canaux excréteurs. Nous acceptons volontiers cette interprétation.

Des expériences récemment publiées par MM. Achard, Ribot et Binet, confirment d'ailleurs cette manière de voir (154) : « A un chien de 12 kilogrammes, l'injection de 12 grammes de glycose amène une hyperglycémie élevée (de 1 gr. à 3 gr. 10) et prolongée (quarante minutes); si à la solution glycosée, on ajoute de l'extrait pancréatique frais, l'hyperglycémie est moins élevée (de 1 gr. 30 à

2 gr. 40) et moins durable, disparaissant au bout de vingt minutes; de plus, à l'augmentation du sucre sanguin succède une diminution nette et prolongée. » Donc l'extrait pancréatique frais a activé la glycolyse.

*
* *

Nous avons cherché quelle était l'effet des injections d'adrénaline sur le taux glycémique des chiens, quelques jours après la ligature du canal de Wirsung : dans 4 cas, nous avons observé, après injection intra-musculaire d'adrénaline (1 milligramme), une ascension qui a été plus brève et moins élevée qu'elle ne l'était avant la ligature.

Obs. VIII. — Chien 12 kilos : injection intra-veineuse d'un milligramme d'adrénaline.

	Avant ligature	Après ligature
Avant	0 gr. 85	0 gr. 78
Après 2 minutes	1 gr. 60	1 gr. 20
Après 5 —	1 gr. 56	1 gr. 25
Après 10 —	1 gr. 60	1 gr. 16
Après 20 —	1 gr. 28	1 gr. 00
Après 40 —	0 gr. 92	0 gr. 80

Ces expériences tendent à confirmer l'antagonisme de l'extrait surrénal et de la sécrétion interne du pancréas. MM. Achard, Ribot et Binet (154) injectant en même temps que 7 grammes de glycose, 1 milligramme d'adrénaline, et quelques centimètres cubes d'extrait aqueux de pancréas, observent

pareillement que le taux glycémique ne subit qu'une très faible augmentation.

* * *

Nous avons cherché enfin si l'injection intra-veineuse de lymphe thoracique modifiait, après ligature du canal de Wirsung, l'hyperglycémie expérimentale.

Nous utilisions la lymphe de chien normal, recueillie quinze minutes après injection de pilocarpine. Nous mélangions 5 à 6 centimètres cubes de lymphe à la solution glucosée ; nous avons toujours observé que, dans ces conditions, l'élévation du taux glycémique, pour une même dose de sucre injectée, était moindre qu'avant la ligature du canal de Wirsung, et moindre également que si l'on injectait le sucre seul ; ces constatations confirment l'assertion souvent soutenue antérieurement que la lymphe thoracique avait un fort pouvoir glycolytique.

Chien de l'expérience III.

1° Avant ligature du canal de Wirsung :

Avant l'injection.....	0 gr. 60

Injection intra-veineuse de 8 grammes de glycose.

Après 5 minutes.....	2 gr. 60
Après 10 —	1 gr. 50
Après 20 —	1 gr. 15
Après 30 —	0 gr. 65

Après ligature du canal de Wirsung :

Avant l'injection.....	0 gr. 80

Injection intra-veineuse de 8 grammes de glycose.

Après 5 minutes.....	1 gr. 60
Après 10 —	1 gr. 25
Après 20 —	0 gr. 95
Après 40 —	0 gr. 82

Le lendemain, injection intra-veineuse de 8 grammes de glycose avec 5 centimètres cubes de lymphe thoracique.

Avant l'injection.....	0 gr. 88
Après 5 minutes.....	1 gr. 32
Après 10 —	1 gr. 30
Après 20 —	1 gr. 10
Après 45 —	0 gr. 76

Chien de l'observation V.

Avant ligature :

Avant l'injection.....	1 gr. 05

Injection intra-veineuse de 8 grammes de galactose.

Après 5 minutes.....	2 gr. 40
Après 10 —	2 gr. 20
Après 20 —	1 gr. 64
Après 40 —	1 gr. 15

Après ligature, injection intra-veineuse de 8 grammes de galactose :

Avant.....	1 gr. 10
Après 5 minutes.....	1 gr. 76
Après 10 —	1 gr. 50
Après 20 —	1 gr. 44
Après 30 —	1 gr. 15

Le lendemain, injection intra-veineuse de 8 grammes de galactose avec 5 centimètres cubes de lymphe thoracique.

Avant.....	1 gr. 00
Après 5 minutes.....	1 gr. 32
Après 10 —	1 gr. 25
Après 20 —	1 gr. 10
Après 40 —	1 gr. 05

QUATRIÈME PARTIE

Recherches sur l'utilisation des sucres, à l'aide du dosage du CO^2 sanguin

Nous avons souvent pratiqué le dosage du CO^2 sanguin, avant et après ingestion ou injections de sucre, et nous avons pu vérifier les constatations faites antérieurement par MM. Achard et Desbouis ; mais nous pensons que ce procédé est d'une application délicate, sujet à des causes d'erreur, et qu'il est moins sûr que l'épreuve de l'hyperglycémie expérimentale, ou surtout que l'étude des échanges respiratoires.

Nous indiquerons d'abord les constatations faites sur des malades atteints d'affections hépatiques.

1. Cirrhose de Laënnec.....	U. gala.
2. Cirrhose de Laënnec.....	U. gly ; I. gala ; I. lév.
3. Cirrhose hypertrophique avec ictère.....	I. gala ; I. gly ; I. lév.
4. Cirrhose alcoolo-tuberculeuse et péritonite.....	U. gly; I. gala.
5. Insuffisance hépatique d'origine alcoolique.....	I. gly; I. gala.

6. Cancer secondaire du foie, sans ictère..... U. gly ; U. gala.
7. Ictère catarrhal..... U. gly.
8. Ictère lithiasique..... U. gly ; U. gala ; U. lév.

(U = utilisation. I = insuffisance).

Si nous rapprochons ces constatations de celles que nous a fournies l'étude de l'hyperglycémie, nous voyons que l'utilisation des sucres dans les affections hépatiques est inconstante : l'insuffisance glycolytique fait défaut dans la majorité des cas. L'insuffisance galactolytique existe dans la plupart des cas d'ictère catarrhal ; elle est inconstante dans les cirrhoses.

* * *

Nous avons utilisé cette même méthode chez le chien pour étudier les effets de la ligature du canal de Wirsung sur l'utilisation des sucres. Nous avons constaté que, d'une façon constante, cette ligature détermine au bout de quelques heures une insuffisance glycolytique, galactolytique et lévulolytique, qui s'observe encore le deuxième jour et parfois le troisième jour pour disparaître ensuite.

Il n'y a pas de contradiction entre cette constatation expérimentale et celles que l'on fait par l'étude de l'hyperglycémie : la ligature du canal de Wirsung détermine une insuffisance glycolytique immédiate et transitoire comme tous les traumatismes même légers du pancréas ; mais au bout de deux ou trois jours, ce trouble fonctionnel s'amende et l'on observe

au contraire une augmentation du pouvoir glycolytique *in vivo*, sans doute par formation exagérée de la sécrétion pancréatique interne. Mais par l'étude de l'hyperglycémie expérimentale, que nous avons maintes fois pratiquée quelques heures après la ligature du canal de Wirsung, nous n'avons pas pu mettre aussi nettement en évidence cette insuffisance glycolytique passagère.

L'insuffisance glycolytique, immédiatement consécutive à la ligature du canal de Wirsung, cède à l'injection intra-veineuse d'une macération de pancréas frais (prélevé sur le chien). Il en est de même pour les insuffisances galacto et lévulolytiques. Mélangée à qq. centimètres cubes de macération pancréatique, une solution de 6 grammes de glucose, de galactose ou de lévulose détermine l'augmentation du CO^2 sanguin dans les délais habituels.

Nous devons enfin constater que la ligature du canal de Wirsung détermine un trouble grave dans le métabolisme des trois mono-saccharides ; elle réalise par conséquent un état pathologique un peu différent de ceux qu'on observe en clinique, ou à la suite des injections d'adrénaline.

CONCLUSIONS

I. — Les solutions aqueuses de monosaccharides (glucose, galactose, lévulose) sont, après ingestion, absorbées directement par l'organisme. Une partie seulement du sucre ingéré est fixée par le foie ; une autre partie passe aussitôt dans la circulation générale, ainsi que le prouve l'augmentation du taux glycémique dans les heures qui suivent l'ingestion.

Dans les conditions normales, le sucre entraîné par le sang est partiellement brûlé dans l'organisme, partiellement fixé dans les tissus ; on n'observe de glycosurie que si la quantité de sucre est trop considérable pour être totalement détruite ou fixée par l'organisme.

II. — Les monosaccharides, en solution aqueuse, injectés dans les muscles ou dans les veines, sont partiellement brûlés dans l'organisme, partiellement retenus et fixés dans les tissus ; on n'observe de glycosurie que si l'injection est poussée très rapidement, ou si la dose injectée est considérable.

III. — Chez le sujet normal, la combustion du sucre ingéré (20 gr. de glycose, de galactose, ou de lévulose) peut être démontrée par l'augmentation du

gaz carbonique exhalé, qui est très nette après quarante-cinq minutes environ. et par l'augmentation correspondante du gaz carbonique existant dans le sang; en même temps, il se produit une augmentation peu élevée et brève du taux glycémique ; cette augmentation est manifeste en général après une demi-heure, et a disparu au bout d'une heure. Si l'excès de sucre a disparu du sang, c'est qu'il est brûlé : l'augmentation du gaz carbonique le démontre. Les trois épreuves peuvent donc être exactement comparées et superposées.

IV. — Dans les insuffisances glycolytiques (diabète glycosurique, diabète fruste, maladies fébriles, dysfonctionnement glandulaire), la combustion du glycose est imparfaite. L'acide carbonique exhalé n'augmente pas, pas plus que l'acide carbonique du sang; le sucre sanguin subit au contraire une ascension plus forte et prolongée ; le taux glycémique, après une heure, est supérieur au taux glycémique initial.

Dans ces cas, le galactose et le lévulose sont utilisés comme chez des sujets normaux.

V. — Chez des malades atteints d'affections hépatiques, il y a rarement insuffisance glycolytique ou lévulolytique, plus souvent insuffisance galactolytique.

VI. — Le rôle du pancréas est considérable dans l'utilisation du glycose; l'extirpation du pancréas chez le chien en donne la preuve, ainsi que les injections de sérum antipancréatique (de Meyer). Dans le

diabète humain, les troubles du fonctionnement pancréatique interviennent probablement sans qu'on ait pu en donner la confirmation absolue.

Chez les chiens dépancréatés, comme chez les diabétiques, le galactose et le lévulose sont normalement utilisés.

Le pancréas n'agit pas de façon isolée ; il associe son action à celle du foie pour la formation du glycogène, à celle des globules blancs et des tissus pour la glycolyse générale ; il contribue à modifier la perméabilité rénale au glycose.

Les glandes à sécrétion interne et le système nerveux interviennent dans le mécanisme de la glycogénèse et de la glycolyse.

VII. — Après injections intra-veineuses de glucose, de galactose, ou de lévulose chez le chien, les modifications du CO^2 exhalé, du CO^2 sanguin et du taux glycémique, sont exactement comparables à celles qu'on observe chez l'homme normal.

VIII. — Après ligature du canal de Wirsung, chez le chien, il se produit immédiatement, et pour une durée de quarante-huit à soixante-douze heures, une inhibition du fonctionnement pancréatique, qui se traduit par la non-augmentation du gaz carbonique exhalé et du gaz carbonique du sang, après ingestion ou injection de glucose. L'injection d'une macération de pancréas frais supprime cette insuffisance glycolytique.

Nous avons aussi observé, chez le chien, après ligature du canal de Wirsung; une insuffisance

galactolytique et une insuffisance lévulolytique que l'injection d'une macération pancréatique supprime également.

IX. — Dans les jours qui suivent la ligature du canal de Wirsung, en l'absence de toute complication infectieuse, il y a au contraire augmentation du pouvoir glycolytique, galactolytique et lévulolytique; et l'injection intra-veineuse de glycose, de galactose ou de lévulose est suivie d'une hyperglycémie moindre qu'avant cette opération.

X. — Les injections intra-veineuses répétées de solutions sucrées augmentent le pouvoir glycolytique.

XI. — L'injection intra-veineuse de lymphe thoracique augmente le pouvoir glycolytique chez le chien normal, et après ligature du canal de Wirsung.

Vu : le président de la thèse
ACHARD

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. *Bernard (Claude).* — Leçons sur le diabète.
2. *Carnot et Chassevant.* — Soc. de Biol., 1905, t. II, p. 1069.
3. *Pfeiffer.* — In Vandeput : « Le sort des sucres dans l'organisme » (Biologie médicale, oct. 1911).
4. *Conheim.* — Idem.
5. *Roger.* — Digestion et nutrition, 1910.
6. *Lannois et Lépine.* — In Lépine : « Le diabète sucré », p. 94.
7. *Schmidt.* — In Vandeput (Biol. Med., oct. 1911).
8. *Heile.* — Idem.
9. *Schœnborn.* — Idem.
10. *Baudouin.* — Etudes sur quelques glycémies. Thèse de Paris, 1908.
11. *Naunyn.* — In Lambling : « Précis de Biochimie », p. 370.
12. *Ginsberg.* — In Lépine : « Le D. S. », p. 97.
13. *Schlesinger.* — Idem, p. 224.
14. *Von Mering.* — Arch. für anat. und Physiol., 1877.
15. *Grube.* — The Journ. of Physiol., 1903, p. 266.
16. *De Meyer.* — Arch. Int. de Physiol., 1909, VIII, fasc. 2.
17. *Bernard (Cl.).* — Leçons sur le diabète.
18. *Gunnar Boë.* — Bioch. Zeitsch., 1914, p. 106.
19. *Hanriot et Richet.* — Compte rendu Acad. des Sc., 1892.
20. *Achard et Desbouis.* — Arch. de Méd. expér., mars 1913.
21. *Desbouis.* — Insuffisance glycolytique. Insuffisance pancréatique. Thèse de Paris, 1914.
22. *Chauveau.* — In Lépine « Le D. S. », p. 17.
23. *Lépine.* — Le Diabète sucré. Paris 1909.

24. *Gautier (A.)*.— La Chimie de la cellule vivante. Paris, 1898.
25. *Dastre*. — De la glycémie asphyxique. Thèse de Paris, 1879.
26. *Lambling*. — Précis de biochimie, 1911.
27. *Bernard (Cl.)*. — C.-R. Acad. des Sc., 1876.
28. *Stoklasa*. — Chem. Zeitung, 1903.
28. *Mayer*. — Zeitschrift für phys. Chemie, 1903.
30. *Hildebrandt*. — Zeitschrift für phys. Chemie, 1902.
31. *Bierry*. — Presse médicale, 1913, p. 391.
32. *Kraus*. — In Lépine : « Le D. S. », p. 162.
33. *Fries*. — Bioch. Zeitschrift, XXXV, p. 368.
34. *Slosse*. — Arch. intern. de Physiol., XI, p. 154.
35. *Chelle et Mauriac*. — Soc. Biol., 23 mai 1914.
36. *Bierry et Portier*. Soc. Biol., 30 mai 1914.
37. *Vandeput*. — Arch. intern. de Physiol., IX, p. 293.
38. *Lépine et Barral*. — In Lépine : « Le D. S. », p. 162.
39. *Achard et Weill*. — Arch. de Méd. expérim., 1898.
40. *Schöndorff*. — In Vandeput. Biol. Médic., oct. 1911.
41. *Achard*. — Paris Médical, 5 avril 1913.
42. *Nagano*. — In Vandeput. Biol. Médic., oct. 1911.
43. *Carl Voit*. — In Vandeput. Biol. Médic., oct. 1911.
44. *Cremer*. — In Vandeput. Biol. Médic., oct. 1911.
45. *Weinland*. — In Vandeput. Biol. Médic., oct. 1911.
46. *Pflüger*. — Pflüger's Arch., 1908, p. 559
47. *Bang*. — Der Blutzucker (Wiesbaden), 1913.
48. *Schirokauer*. — Zeitschrift für klin Med., LXXVIII, p. 462.
49. *Portier*. — Soc. Biol., 1903.
50. *Pavy*. — Journ. of Physiol, 1899, n° 6.
51. *Butte*. — Soc. Biol., 1896 (14 mars).
52. *Achard et Weill*. — Soc. Méd Hôp., 18 février 1898.
53. *Voit*. — In Lépine : « Le D. S. », p. 234.
54. *Woodyatt et Sansum*. — Journ. of biol. chem., vol. 29.
55. *Achard et Lœper*. — Arch. de Méd. exp., janvier 1901.
56. *Bouchardat*. — De la glycosurie ou diabète sucré. Paris, 1875.
57. *Külz*. — In Achard : « L'insuffisance glycolytique » (Paris Médical, 5 avril 1913).
58. *Naunyn*. — Der diabetes mellitus. Vienne, 1898.
59. *Von Noorden*. — Die Zùckerkrankheit. Berlin, 1907.

60. *Von Jacksh.* — In Lépine : « Le D. S. », p. 216.
61. *Delezenne.* — C. R. Acad. des Sc., 1900, p. 427.
62. *Bierry et Mayer.* — Soc. Biol., 23 juillet 1904.
64. *Linossier.* — Arch. gén. de Méd., mai 1899.
65. *Bauer.* — Wiener med. Woch., 1906 (1 et 52).
66. *Wagner* (*F.*). — Zeitschr. für klin. Med., 1914, LXXX, p. 174.
67. *Fischler.* — Congrès de Méd. Int. Wiesbaden, 1913.
68. *Drandt.* — Arch. für exp. Path., LXXII, h. 6.
69. *Werner.* — Deutsch. Arch. für klin. Med., CX, h. 3 et 4.
70. *Roubitschek.* — Idem, CVIII.
71. *Sachs.* — Zeitschr. für klin. Med.. XXXVIII.
72. *Reiss et Jehn.* — Deutsch. Arch. für klin. Med., CVIII.
73. *Bruining.* — Berl. klin. Woch., 1902, p. 587.
74. *Strauss et Sachs.* — Deutsch. med. Woch., 1901.
75. *Lépine.* — Lyon Médical, 1889, p. 621.
76. *Thiroloix* — Le diabète pancréatique. Th. Paris 1892.
77. *Jacob.* — Contrib. à l'ét. du Diabète pancréatique. Th. Paris 1912.
78. *Minkowski.* — Arch. für exp. Pathol. und Ther., XXXI.
79. *Heinsheimer.* — Zeitschr. für exper. Path., 1905.
80. *Weintraud et Laves.* — Zeitschr. für phys. chemie, 1894, p. 629.
81. *Lafon.* — Thèse de Toulouse 1906 (Recherches expérimentales sur le diabète).
82. *Carnot.* — Mal. du Pancréas in Gilbert et Thoinot, 1908.
83. *Lépine et Barral.* — In Lépine : « le D. S ».
84. *Biedl.* — Centralblatt für Physiol., 1898, p. 624.
85. *Kumagai et Osato.* — Soc. Biol., 3 mai 1919.
86. *Hédon.* — In Thèse Jacob, p. 63.
87. *Forschbach.* — Idem, p. 65.
88. *Hédon.* — Soc Biol., avril 1912.
89. *Hédon.* — Soc. Biol., février 1913.
90. *Lafon.* — Soc. Biol., oct. 1913.
91. *Pariset.* — Thèse Fac. Sciences Paris, 1906.
92. *Gilbert et Lereboullet.* — Soc. Biol., 12 mai 1900.
93. *Surmont et Drucbert.* — Soc. Biol., 1902.
94. *Carnot et Garnier.* — In Carnot : « Maladies du Pancréas. »
95. *De Meyer.* — Arch. intern. de Physiol., VII, p. 317.
96. — Annales Inst. Pasteur, 25 oct. 1908.

97. *Chelle et Mauriac.* — Soc. Biol., 13 juin 1914.
98. *De Meyer.* — Trav. labor. Institut Solvay (Bruxelles), 1906.
99. *Knowlton et Starling.* — In Linossier (Paris Médical, 5 avril 1913).
100. *Sehrt.* — In Lépine : « Le D. S. » p. 188,
101. *Hale.* — Idem.
102. *Renzi et Reale.* — Berl. klin. Woch. 1892.
103. *Pflüger.* — Pflüger's Archiv. 1906 et 1907.
104. *Minkowski.* — Arch. für exper Pathol. 1908, p. 271.
105. *Gaultier.* — Soc. Biol., 1908, n° 15,
106. *Eischer et Silbergleit.* — Berl. klin. Woch. 1908, p. 1172.
107. *Ehrlich,* — In Frerichs : « Uber den Diabetes. » Berlin, 1884.
108. *Minkowski.* — Arch. für exper. Pathol. 1893.
109. *Hédon.* — Trav. de Physiologie (Montpellier, 1898).
110. *De Meyer.* — Arch. intern. de Physiol. IX, p. 1.
111. *Lobry de Bruin.* — In Vandeput : Biol. Méd., oct. 1911.
112. *Chauveau et Kaufmann.* — Arch. de Physiologie, 1895.
113. *Morat et Dufour.* — In Bierry (Presse méd. 1913, p. 468).
114. *Mayer.* — Soc. Biol. 1906, I, p. 1123.
115. *Doyon, Morel et Kareff.* — Soc. Biol. 1904, p. 66.
116. *Zuelzer.* — In Lépine : « Le D. S. » p. 295.
117. *Parisot.* — Lucien et Parisot : « Les glandes surrénales ». Paris, 1913.
118. *Claude et Baudouin.* — Soc. Biol., 21 déc. 1912.
119. *Bierry et Malloizel.* — Soc. Biol., 25 juill. 1908.
120. *Frouin.* — Soc, Biol. 1908, I, p. 216.
121. *Lœper et Verpy.* — Soc. Méd. Hôp., 1er juin 1917.
122. *M. Labbé et Vitry.* — Socr Biol., 12 avril 1919.
123. *Lorand.* — In Linossier (Paris Médical, 5 avril 1913).
124. *Apert.* — Nouv. Icon. de la Salp., 1904.
125. *Garnier et Schulmann.* — Soc. Biol., 21 février 1914.
126. *Borchardt.* — In Lépine : « Le D. S. »
127. *Dunan.* — Presse Médicale, 19 avril 1911.
128. *Claude et Baudouin.* — Soc. Biol., 30 nov. 1912.
129. *Camus et Roussy.* — Paris Médical, 4 avril 1914.
130. *Franck.* — In Presse Médicale, 11 oct. 1913.
131. *Levis et Mosenthal.* — Bull. of John Hopk, Hosp., 1916.

132. *Debove*. — In Rathery : « Les maladies de la nutrition » (Debove, Achard et Castaigne).
133. *Baudouin*. — Paris Médical, 3 mai 1919.
134. *Hammann et Hirschmann*. — The arch. of internal Med., nov. 1917.
135. *Bailey*. — Idem, avril 1919.
136. *Williams et Humphreys*. — Idem., mai 1919.
137. *Achard et Weill*. — Soc. Méd. Hôp., 21 janvier 1898.
138. *Lépine*. — Semaine Méd., 24 sept. 1913.
139. *De Meyer*. — Arch. intern, de Physiol., 1909, p. 121.
140. *Mendelssohn* (*Mlle*). — Thèse Paris, 1918.
141. *Bierry et Randoin-Fandard* (*Mme*). — Soc. Biol., 11 mai 1918.
142. *Cummings et Piness*. — Arch. of internal Méd., mai 1917.
143. *Grigaut, Brodin et Rouzaud*. — Soc. Biol., 2 mai 1914.
144. *Gilbert et Baudouin*. — Soc. Méd. Hôp., 8 juillet 1910.
145. *Grigaut, Brodin et Rouzaud*. — Soc. Biol., 13 juin 1914.
146. *Lépine*. — Rev. de Méd., déc. 1915.
147. *Achard, Ribot et Binet*. — Soc. Biol., 28 juin 1919.
148. *Moriss*. — Bull. of John Hopk. Hosp. 1917, p. 140.
149. *Franck*. — In Bang : « der Blutzucker ».
150. *Jacobsen*. — Bioch. Zeitschr. 1913, p. 471.
151. *Hopkins*. — Amer. Journ. of Med. Sc. 1915.
152. *Rohdenburg, Bernard et Krehbiel*. — Journ. of the amer. méd. assoc., 24 mai 1919.
153. *Roger*. — Presse médicale, 14 juin 1917.
154. *Achard, Ribot et Binet*. — Soc. Biol., 5 juillet 1919.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE

LES ÉTAPES SUCCESSIVES DE L'UTILISATION DES SUCRES DANS L'ORGANISME NORMAL

CHAPITRE PREMIER. — Le glycose 12
CHAPITRE II. — Le galactose 30
CHAPITRE III. — Le lévulose 31
CHAPITRE IV. — Injections intra-musculaires ou intra-veineuses de solutions sucrées 33

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DES FONCTIONS ORGANIQUES QUI CONCOURENT A L'UTILISATION DES SUCRES

CHAPITRE PREMIER. — La non-utilisation des sucres est un trouble de la nutrition générale 36
CHAPITRE II. — La non-utilisation des sucres est-elle due à un trouble du fonctionnement hépatique ? 40
A) Glycosurie alimentaire 40
B) Galactosurie alimentaire 42
C) Lévulosurie alimentaire 45
CHAPITRE III. — La non-utilisation des sucres est-elle due à un trouble du fonctionnement pancréatique ? 48
A) Données cliniques et anatomo-pathologiques ... 48

B) Données expérimentales..... 48
C) Utilisation des sucres chez l'animal dépancréaté. 51
D) Le pouvoir glycolytique du sang chez les animaux dépancréatés..... 54
E) La sécrétion interne du pancréas..... 56
F) Essais d'opothérapie pancréatique..... 57
G) Les sérums antipancréatiques..... 60
Chapitre IV. — Le pancréas agit-il en connexion avec les globules blancs?..... 62
Chapitre V. — Le pancréas agit en connnexion avec les tissus..... 64
Chapitre VI. — Le duodénum intervient-il dans le glycolyse?..... 66
Chapitre VII. — Le pancréas agit-il en connexion avec le foie?..... 67
Chapitre VIII. — Rôle du système nerveux dans le métabolisme des sucres..... 71
Chapitre IX. — Rôle des glandes à sécrétion interne dans le métabolisme des sucres..... 73
A) Capsules surrénales..... 73
B) Glande thyroïdienne..... 75
C) Hypophyse..... 76
Chapitre X. — Le rôle du rein..... 78

TROISIÈME PARTIE

Glycémie normale et hyperglycémie provoquée

Chapitre premier. — La glycémie chez l'homme à l'état normal et dans divers états pathologiques..... 84
Chapitre II. — L'hyperglycémie provoquée chez l'homme à l'état normal et dans divers états pathologiques..... 90
Chapitre III. — Recherches personnelles sur l'hyperglycémie provoquée..... 99
A) Sujets normaux..... 101
B) Insuffisance glycolytique..... 102
C) Affections hépatiques..... 110
Chapitre IV. — Recherches personnelles sur la glycé-

mie normale et sur l'hyperglycémie provoquée chez le chien..... 113

QUATRIÈME PARTIE

Recherches sur l'utilisation des sucres a l'aide du dosage du CO^2 sanguin..... 130

Conclusions..... 133
Bibliographie..... 137

Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris — 4339-19